

# NEURODEGENERATÍV BETEGSÉGEK KÉMIAI ÉS BIOKÉMIAI HÁTTERE

Penke Botond

az MTA levelező tagja

Datki Zsolt

PhD hallgató

Zarándi Márta

a kémiai tudomány kandidátusa

SZTE Orvosi Vegytani Intézet és MTA Fehérjekémiai Kutatócsoport, Szeged  
penke@ovrisc.mdche.u-szeged.hu

## 1. Bevezetés

A neurodegeneratív betegségek nagy része fehérje aggregátumok képződésével kezdődik. Az aggregátumok részben a sejteken kívül helyezkednek el (ilyenek például az Alzheimer-plakkok), részben viszont a sejten belül zárványokat alkotnak (például  $\alpha$ -synuclein a Lewy-testekben, hiperfoszforilezett tau-fehérje neurofibrilláris kötegekben). A legismertebb neurodegeneratív betegségeket és a jellemző fehérje aggregátumokat az 1. táblázat foglalja össze.

Egy és ugyanaz a fehérje aggregátum többféle betegségben is megjelenhet. A tauopathiák nagy családja az Alzheimer-kóron kívül a Pick-betegséget, valamint a frontotemporális demenciát és parkinsonizmust (FTDP-17) is magába foglalja, az  $\alpha$ -synuclein fibrillumok egyaránt megjelennek a Parkinson-kórban és a Lewy-testes demenciában. Sokszor nem könnyű a neurodegeneratív betegségeket egymástól elkülöníteni, éppen a közös fehérje aggregátumok miatt. Nagyon jellemző viszont az idegsejtek károsodásának, pusztulásának a helye, így a legtöbb neuro-

Betegség	Fehérje aggregátum
1. Alzheimer-kór	$\beta$ -amiloid (plakkok) tau (neurofibrilláris kötegek)
2. Parkinson-kór	$\alpha$ -synuclein / ubiquitin
3. Lewy-testes demencia	$\alpha$ -synuclein
4. FTDP-17	tau (Pick-testek)
5. Huntington-kór	poli-glutamin / ubiquitin
6. Prion betegség (Creutzfeld-Jacob-kór)	prion protein
7. Pick-betegség	tau (Pick-testek)
8. Amiotróf lateral sclerosis	ubiquitin

1. táblázat • A neurodegeneratív betegségek közös mechanizmusa:  
fehérje aggregátumok képződése

degeneratív betegség régió- sőt sejtspecifikus, legalábbis a betegség korai szakaszában. A kórképek közös mechanizmusára utal az a tény, hogy a felsorolt fehérjék valamennyi esetben konformációváltozást szenvednek ( $\alpha$ -hélix  $\rightarrow$   $\beta$ -szalag átalakulás) és  $\beta$ -szerkezetű polipeptid láncokat tartalmazó szálakká, fibrillumokká alakulnak át (Mager, 2002). A fibrillumok, sőt a kisebb, diffúzibilis aggregátumok is enzimrezisztensek és neurotoxikus hatásúak. A szakirodalom megegyezik abban, hogy a felsorolt neurodegenerációs betegségek végső oka bizonyos fehérjék nem megfelelő feltekeredése, gombolyodása (misfolding), hibás fehérje-térszerkezetek kialakulása.

## 2. A neurodegeneratív betegségek genetikai háttere

Nem minden esetben tisztázott a neurodegeneratív betegségek genetikai háttere. A 2. és 3. táblázat röviden összefoglalja a legfontosabb betegségek öröklődését és az eddig ismert fontosabb mutáns géneket, genetikai faktorokat.

A tisztán öröklött génhibán alapuló neurodegenerációs kórkép viszonylag ritka, ilyen például a Huntington-kór, amelynél egy poliglutamin-peptidlánc (egy CAG triplett ismétlődése miatt fellépő rendellenesség) aggregációja váltja ki az idegsejtek halálát. Ismerünk egy sorozat pontmutációt az  $\alpha$ -synuclein génben, amelyek kiváltják a familiáris Parkinson-kórt, illetve a Lewy-testes demenciát. A neuronok mikrotubuláris rendszeréhez kapcsolódó tau-fehérjék génjének pontmutációi abnormalis hiperfoszforilációt idéznek elő, emiatt a mikrotubuláris rendszer széthullik, s ez nagymértékben hozzájárul a sejt halálához. Az igen intenzív kutatómunka ellenére még sok esetben nem tisztázott a neurodegeneratív betegségek genetikai háttere.

Az Alzheimer-kór a leggyakoribb demenciás kórkép, a memóriavesztéses betegségeknek több mint 50 %-ért felelős. A korai jelentkezésű (a 40-60. életév között fellépő) familiáris Alzheimer-demencia (AD) előfordulása 5 % alatt van. Az öröklődő betegséget

Betegség	Öröklődés, genetikai háttér
1. Alzheimer-kór	Sporadikus/Autoszom. domináns
2. Parkinson-kór	Sporadikus/Autoszom. recesszív
3. Lewy-testes demencia	Sporadikus/Autoszom. recesszív
4. FTDP-17	Autoszom. domináns
5. Huntington-kór	Autoszom. domináns
6. Prion betegség	(részben öröklött)
7. Pick-betegség	Sporadikus
8. Amiotróf lateral sclerosis	Sporadikus/Autoszom. domináns

## 2. táblázat • A neurodegeneratív betegségek genetikai háttere 1.

Betegség	Mutáns gének
1. Alzheimer-kór	APP, PS-1, PS-2, apoE $\epsilon$ 4, TAU, GSK-3 $\beta$ , ChAT, MTHFR
2. Parkinson-kór	tau, N-acetil-transzferáz, PANK2, MTDN 1-2
3. Huntington-kór	(CAG ismétlődés)
4. Amiotróf lateral sclerosis	SOD1, SMN, tau
5. Down-kór	tau, ChAT

## 3. táblázat • A neurodegeneratív betegségek genetikai háttere 2.

néhány fehérje (például amiloid prekursor protein, presenilin-1 és 2, tau-fehérje) mutációi a felelősek, ezek a mutációk jól ismertek, de igen ritkák. A mutációk az 1, 12, 14, 19 és 21. kromoszómában lépnek fel (4. táblázat). Az Alzheimer-kór genetikai alapjáról Caca-belos írt részletes összefoglalót (1999).

A viszonylag ritka mutációk mellett az Alzheimer-kór gyakori és komoly rizikófaktora az apo-E fehérje polimorfizmusa (Taris-ka, 2000). Ez a fehérje 299 aminosavból áll, főleg a lipidek transzportjáért és anyagcseré-jéért felelős. Három különböző alléje van ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  és  $\epsilon 4$ ), amelyek csak egy-egy pontmutációban különböznek egymástól, így egy vagy két aminosav különbséget találunk a poli-peptid láncban (5. táblázat). Az  $\epsilon 2$  allélnak megfelelő fehérje (Cys 112, Cys 158) inkább védő hatású, viszont az  $\epsilon 4$  allélok (Arg 112, Arg 158) jelenléte tizenhétszeresére növeli az Alzheimer-kór fellépésének gyakoriságát.

Az eddigi vizsgálatok szerint az AD-esetek 15-20 %-áért az apo-E  $\epsilon 4$  allél jelenléte felelős.

Ha valamennyi ma ismert genetikai fak-tort összeadunk, azt találjuk, hogy az Alzhei-mer-demenciák 20-25 %-át genetikai ténye-zők váltják ki. A késői kezdésű (65. életév után jelentkező) AD-k legnagyobb részénél nem ismerjük a kiváló okokat. A betegség többtényezős, multifaktoriális eredetűnek látszik. A neurotoxikus  $\beta$ -amiloidok szinté-ziséért, illetve lebontásáért felelős proteázok egyensúlyának zavara, a szabad gyökök meg-kötéséért felelős enzimek alulműködése, az idegsejtekben folyó ATP-termelés csökkené-se, a vér-agy gát permeabilitás megnöveke-dése egyaránt hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához. Magyarországon az Alzheimer-kór különösen gyakran társul vaszkuláris eredetű demenciával; az agyi erek szkleró-zisa az Alzheimer-kór egyik rizikófaktora. Bizonyos vaszkuláris faktorok változása (pél-

Kromoszóma	Gén	Jelentőség	Korkezdet
1	presenilin-2 (PS2) 1q 31-42	Korai familiáris AD, autoszom. domináns	50-70
12	$\alpha_2$ -makroglobulin LRP1	késői AD	>75
14	presenilin-1(PS1) 14q 24.3, c-FOS, 14q 24.3-31	korai familiáris AD autoszom. domináns	>40
19	APO-E $\epsilon 4$ 19q 12-23.3	késői familiáris AD	>55
21	amiloid prekursor protein 21q 11.1-21.1	korai familiáris AD, autoszom. domináns	>50

4. táblázat • Az Alzheimer-kór genetikája: familiáris formák

APOE allél	112. hely		158. hely	
	Triplet	Aminosav	Triplet	Aminosav
$\epsilon 2$	TGC	Cys	TGC	Cys
$\epsilon 3$	TGC	Cys	CGC	Arg
$\epsilon 4$	CGC	Arg	CGC	Arg

5. táblázat • Az apo-E gén polimorfizmusa mint az Alzheimer-kór kiváltó oka

dául magas vérnyomás, az agyi kapillárisok állapota, stb.) fontos kóroki tényező lehet. A legújabb kutatások kiderítették, hogy az Alzheimer-kór kialakulása igen hosszú folyamat (15-20 év), emiatt igen valószínű, hogy a középkorú populáció (40-55. év) kezeletlen magas vérnyomásos betegeinél nagymértékben megemelkedik az AD kockázata. Komoly kockázati tényező az életkor előrehaladása, az elsenvedett koponyatraumák és a tartós oxigénhiány.

### *3. A leggyakoribb neurodegenerációs betegség, az Alzheimer-kór morfológiája, biokémiája és kialakulásának mechanizmusa*

Az Alzheimer-demenciát Alois Alzheimer már 1907-ben leírta, és a következő jellemzőit sorolta fel: az agyszövet nagyfokú atrofíája; amiloid plakkok kialakulása bizonyos agyterületeken, illetve neurofibrilláris kötegek megjelenése. A betegség elsősorban a szinapsziszok és a kolinerger neuronok pusztulásával jár (Selkoe, 1991). Feltűnő a neuronok mitokondriumainak sérülése, elfajulása. Ez komoly ATP-hiányt okoz, többen ezt tartják az idegsejt-pusztulás végső okának. Az igazi okokat azonban jóval korábbi lépéseknél kell keresni.

Nagyon sokan vizsgálták a (csak mikroszkóppal látható) amiloid plakkok szerkezetét és összetételét. A betegség előrehaladásával a plakkok is változnak: a kezdetben diffúz plakk több lépésben szenilis plakká alakul, közepén „keményítőszerűen” festődő maggal (innen jön az amiloid név). A mag kissé szivacsos állományú és főleg  $\beta$ -amiloid peptideket, tau-fehérjét, lipofuscint és más anyagokat tartalmaz. Bizonyos festékek (például Kongóvíörös, tioflavin) specifikusan kötődnek a  $\beta$ -amiloidokhoz, ennek az a magyarázata, hogy a plakkokban a polipeptidek ún.  $\beta$ -redőzött réteg vagy  $\beta$ -szalag szerkezetet vesznek fel. Ezek egymáshoz kapcsolódnak, aggregálódnak és hosszú fibrillumokat alakítanak ki. Az amiloid aggregátumok neu-

rotoxikus hatásúak: a plakk közelében húzó-dó, a plakk magjával érintkező axonok degenerációját indítják el. (A sejttest sokkal kevésbé érzékeny a  $\beta$ -amiloid aggregátumokra.) A betegség előrehaladásával, súlyosodásával szinte egyenes arányban nő az elhalt idegsejtekből képződő neurofibrilláris kötegek mennyisége, ezeket főleg a már említett „abnormálisan” foszforilezett (túl sok foszfátészter-csoportot tartalmazó) tau-fehérjék alkotják. Az amiloid plakkok száma nem áll mindig arányban a betegség súlyosságával.

Az Alzheimer-kór az öregkor betegsége, de ritka esetben fiatalabb korban is jelentkezik. Évtizedes vita után el kell fogadnunk, hogy a betegséget a  $\beta$ -amiloid peptidek túlermelődése, aggregációja váltja ki, ez az indító lépés. (Ez nem áll ellentétben azzal a tényvel, hogy bizonyos tau-fehérje mutációk  $\beta$ -amiloid képződés nélkül is neurodegenerációhoz vezetnek a tau-fehérjék hiperfoszforilezése révén. Ezt a betegséget a plakkok hiánya miatt nem tekinthetjük Alzheimer-kórnak.) A fiatalabb korban, a 40-65. életév között jelentkező Alzheimer-kórt főleg az amiloid prekursor protein (APP) és a presenilinek mutációi idézik elő (4. táblázat): ezek hatására az APP-ből nagy mennyiségű, igen könnyen aggregáló neurotoxikus peptid képződik. Az APP egy sejtadhéziós fehérje, a szinaptikus membránokban van jelen nagy koncentrációban, pontos biológiai szerepét nem ismerjük. Különböző molekuláris formái vannak: a neuronokban a 695 aminosavas, a glia sejtekben a 751 illetve 770 aminosavas forma fordul elő (Tanzi, 1988). A központi idegrendszert ért traumák hatására az APP nagy mennyiségben szabadul fel. Állandóan ismétlődő agyi traumák illetve hipoxia hatására sok APP termelődik, ez nagyfokú  $\beta$ -amiloid képződést okoz. Ezzel magyarázzák a bokszolók dementia pugilisticáját, de a gyakori hipoxiás állapotba kerülő sportolók (hegymászók, illetve bűvárok) korai demenciáját is.

Az idegsejtek elhalásának pontos mechanizmusát Alzheimer-kór esetén még nem sikerült teljesen igazolni. Sejt szinten, molekuláris szinten a következő lépésekben képzeljük el a betegség kialakulását az amiloid-kaskád hipotézis alapján (Hardy, 1992).

1. Kisebb-nagyobb agyi traumák, hipoxia, esetleg genetikai faktorok APP-túltermeléshez vezetnek, a prekursorból a normálisnál nagyobb mennyiségű  $\beta$ -amiloid peptid képződik. Idősebb korban ezt elősegíti a lebontó proteázok csökkent működése is.
2. A sejtek felszínén, az extracelluláris térben a  $\beta$ -amiloid peptidek neurotoxikus aggregátumokat képeznek (Lambert, 1998). Ezek különböző nagyságúak, a kisméretű, diffúzibilis aggregátumoktól a hosszú száalig sokféle forma előfordulhat, de valamennyi forma toxikus. (Maguk a monomer  $\beta$ -amiloidok nem toxikusak.)
3. A  $\beta$ -amiloid aggregátumok megkötődnek az idegsejtek membránfehérjéin. Valószínű, hogy a  $\beta$ -amiloid aggregátumnak klasszikus értelemben nincs receptora, hanem többféle fehérjén tud kötődni. (Van olyan vélemény, hogy a  $\beta$ -amiloid aggregátum számára „minden membránfehérje kötőhely”, de ezt a kísérletek nem igazolják.) A fehérjék egy része G-proteinnel kapcsolt receptor.
4. A  $\beta$ -amiloid-membránfehérje kötődés hatására  $\text{Ca}^{2+}$  ionok áramlanak be a sejtbe. Igazolt, hogy az amiloid peptidek megkötődnek az NMDA-receptoron, az integrin-receptorok bizonyos típusain, az APP-n, a RAGE-receptoron, stb. Mivel az amiloid aggregátum enzimrezisztens és tartósan ott marad a membránon, a  $\text{Ca}^{2+}$ -beáramlás állandósul.
5. A  $\text{Ca}^{2+}$ -jel aktiválja a protein kinázokat (például Cdk5, GSK3 $\beta$ ), és megkezdődik a mikrotubuláris rendszert alkotó tau-fehérjék abnormális helyen történő foszforilezése

(hiperfoszforileződés). Eltolódik a foszforiláz-foszfataz enzimgyensúly, az abnormális tau-fehérjék nem képesek a mikrotubulusok szervezésére, a szerkezet összeomlik.

A hiperfoszforilezett tau-fehérjék lassan neurofibrilláris kötegekké aggregálódnak.

6. A megemelkedett  $\text{Ca}^{2+}$ -szint egyedül is elegendő a mitokondriumok károsításához. A kettős membrán felszakad, a sejt légzés és az ATP-képződés leáll, nagy mennyiségű szabad gyök képződik. A mitokondriumból kiszabaduló faktorok (apoptózis indukáló faktor, citokróm-c) beindítják a neuron elhalását.
7. Az axonok is központi szerepet játszanak a neurodegenerációban. A mikrotubuláris rendszer összeomlásával megszűnik az axonális transzport. A neuron lassan elveszíti dendritjeit és axonját, legömbölyödik (dezarborizáció, vezikularizáció) és lassan elhal.

#### *4. Az Alzheimer-kór kezelése, a megelőzés lehetőségei*

Az elhalt neuronokat már nem lehet visszahozni, viszont a patomechanizmus ismeretében ma már nem reménytelen a betegség kezelése és a racionális gyógyszertervezés.

A kolinerg rendszer részleges kiesését, az acetilkolin-szint csökkenését kolinészteráz-gátlókkal próbálják kivédeni – de ez természetesen csak tüneti kezelést jelent. Újabb kezelési lehetőség a Memantine (dimetil-Amantadin) alkalmazása. Ez a gyógyszer bekötődik az NMDA-receptor ioncsatornájába, és megakadályozza a  $\text{Ca}^{2+}$ -beáramlást. A szakirodalom igen jó eredményekről számol be: ha az idegsejtek még nem haltak el, csak „fojtogatja” őket az amiloid aggregátum, a  $\text{Ca}^{2+}$ -beáramlás megakadályozásával ezek a sejtek „felélednek”, visszanyerik működőképességüket, és Memantine hatására a betegek állapota javul.

A szakirodalom részletesen beszámol a reaktív szabad gyököket „eltakarító” anya-

gok (C-vitamin, E-vitamin, flavonoidok) kedvező hatásáról is. Ezek mellett a szteroid-hormonok szerepével, hatásmechanizmusával is sokan foglalkoznak.

Az Alzheimer-kutatás legújabb iránya abból indul ki, hogy a  $\beta$ -amiloid peptidek központi szerepet töltenek be a betegség kialakulásában, ezek keletkezését, aggregációját, illetve sejtmembránhoz való kapcsolódását kell megakadályozni.

#### *A $\beta$ -amiloid peptidek képződésének gátlása*

A prekursor fehérje lebontásában három enzim játszik kulcsszerepet: az  $\alpha$ -,  $\beta$ - és  $\gamma$ -szekretáz. Ha az  $\alpha$ -szekretáz hasít, az APP-ből vízoldható, nem toxikus peptidek sokasága képződik. Mindig van lehetőség viszont az alternatív hasításra: a  $\beta$ -szekretáz, majd  $\gamma$ -szekretáz működése olyan, 40-42 aminosavból álló peptideket hasít ki az APP-ből, amelyek igen könnyen aggregálódnak, s emiatt neurotoxikusak ( $\beta$ -amiloidok). A  $\beta$ -amiloid monomerek kis mennyiségben mindig képződnek és neuromodulátor hatásúak: csökkentik a kolinerg-receptorok ingerelhetőségét. Az alternatív hasítás csak akkor veszélyes, ha nagy mennyiségű  $\beta$ -amiloidot termel, és ez aggregálódik. Megfelelő enzimgátlókkal a  $\beta$ -amiloid képzés csökkenthető, és (elvéleg) a kór előrehaladása megakadályozható.

A  $\beta$ -szekretáz egy aszpartil-proteáz (Vaszar, 1999), röntgen-diffrakciós szerkezete ismert. Számos laboratóriumban (így nálunk is) folyik a specifikus  $\beta$ -szekretáz inhibitorok számítógépes tervezése és szintézise. Úgy tűnik, a  $\beta$ -szekretáz gátlása nem okoz különös mellékhatásokat kísérleti állatokon.

A  $\gamma$ -szekretáz szintén aszpartil-proteáz, egy bonyolult membránfehérje-komplex. Az az érdekessége, hogy a polipeptidláncot éppen a membrán belsejében középen hasítja, az APP-transzmembrán régiójában. A  $\gamma$ -szekretáz röntgendiffrakciós szerkezete

nem ismert, ennek ellenére számos inhibitorát ismerjük a szakirodalomból.

A sejtmembrán lipid összetétele nagymértékben befolyásolja a  $\beta$ - és  $\gamma$ -szekretázok aktivitását. Nagy mennyiségű koleszterin jelenléte a membránban növeli a  $\beta$ - és  $\gamma$ -szekretáz aktivitását, így a koleszterin bioszintézist gátló gyógyszerek (Lovastatin, Mevastatin, stb.) jó hatással lehetnek Alzheimer-kórban. Ugyanakkor a többszörösen telítetlen  $\omega$ -3 zsírsavak (dokoza-hexaénsav, C22:6, DHA és eikozapentaénsav, C20:5, EPA) jelenléte a membránban csökkenti a  $\beta$ - és  $\gamma$ -szekretáz aktivitást és a keletkező  $\beta$ -amiloidok mennyiségét. Intenzív kutatómunka folyik olyan diéta kidolgozására, amelyik többszörösen telítetlen zsírsavak bevitelével akadályozza meg az Alzheimer-kór kialakulását, illetve lassítja le a betegség előrehaladását.

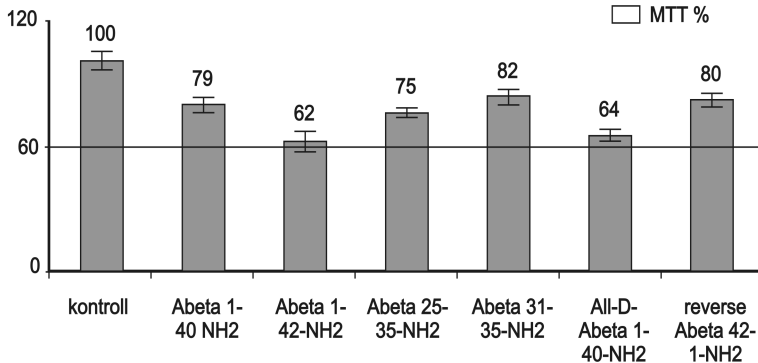
#### *A $\beta$ -amiloidok aggregációja és toxicitása*

A  $\beta$ -amiloidok aggregációja az Alzheimer-kór fontos rizikófaktora. Megvizsgáltuk, hogyan függ össze az amiloid peptidek szerkezete, aggregációs képessége és neurotoxicitása. Az aggregációt FT-IR spektroszkópiával követtük nyomon, a neurotoxicitást differenciált SH-SY5Y neuroblasztóma tenyészetben MTT-tesztel mértük. (A teszt a sejtek életképességét, redukciós potenciálját méri, egy tetrazolfesték formazánná történő redukciós átalakulásával.) Megmértük a különböző lánchosszúságú  $\beta$ -amiloid peptidek, valamint a csupán D-aminosavat tartalmazó peptidek illetve a fordított (reverz) aminosav-sorrendű analógok aggregációs készségét és toxicitását. Az eredményeket az 1. és 2. ábra mutatja.

Az A $\beta$ -peptidek toxicitása jó korrelációban van az aggregációjukkal. Néhány kis A $\beta$ -fragmens is toxikus (25-35, 31-35). A csupán D-aminosavakból felépülő A $\beta$  1-40 is toxikus, mivel gyorsan aggregálódik. Ezzel szemben a fordított sorrendű A $\beta$  42-1 nem képez aggregátumokat, és alacsony toxicitást mutat.

Szekvencia	Aggregáció	Toxicitás
1. A $\beta$ 1-40	+++	+++
2. A $\beta$ 1-42	++++	++++
3. A $\beta$ 25-35	+++	+++
4. A $\beta$ 31-35	+++	+++
5. csupa D-A $\beta$ 1-40	+++	+++
6. reverz A $\beta$ (42-1)	—	—
7. reverz A $\beta$ (35-25)	—	—

1. ábra • Amiloid peptidek aggregációja és toxicitása.



2. ábra • A $\beta$ -peptidek toxicitása MTT-teszten.

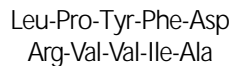
### Toxikus amiloid aggregátumok képződésének megakadályozása

A  $\beta$ -amiloid polipeptid láncához különböző típusú vegyületek kapcsolódhatnak ionos kötéssel, illetve másodlagos kötésekkel. Az ilyen vegyületek megakadályozzák a peptidlánc aggregációját, és elvileg alkalmasak lehetnek az Alzheimer-kór kezelésére. Ezeket az anyagokat összefoglaló néven  $\beta$ -szerkezetrombolóknak ( $\beta$ -sheet-breaker) nevezzük. Legismertebb ezek közül az azofesték jellegű Kongóvírös.

Tjernberg (1996), majd később Soto (1996) kutatócsoportja ismerte fel, hogy a  $\beta$ -amiloid 16-20, illetve 17-21. pentapeptid részlete megakadályozza az aggregációt. Számos módosított  $\beta$ -szerkezetromboló peptidet állítottak elő, ezek közül a legismertebb a Leu-Pro-Phe-Phe-Asp pentapeptid.

Kutatócsoportunkban számítógépes molekulaterveléssel, a  $\beta$ -amiloid peptidlánc felszínére történő illesztéssel (dokkolás, AUTO

DOCK-program) kerestünk olyan peptideket, amelyek viszonylag erős kötéssel illeszkednek az amiloidhoz, és megakadályozzák az aggregációt. Ezeket szintetikusan is előállítottuk, majd *in vivo* és *in vitro* tesztekben megvizsgáltuk a szintetikus peptidek neuroprotektív hatását. A következő vegyületek bizonyultak legjobbnak:



E vegyületek önmagukban is potenciális gyógyszerek. A vér-agy gáton áthaladó, enzimrezisztens analógok és peptidomimetikumok tervezése és szintézise megkezdődött.

*Az aggregált amiloid és a membránfehérjék közötti kötődést gátló neuroprotektív anyagok: funkcionális antagonisták*

Még évekkel ezelőtt azt találtuk, hogy a  $\beta$ -amiloid egy rövid fragmense, az Ile-Ile-Gly-Leu tetrapeptid-amid és származékai meg-

akadályozzák a  $\beta$ -amiloid peptidek neurotoxikus hatásának kifejlődését (Laskay, 1997). Mivel ezek a peptidek nem  $\beta$ -szerkezetrombolók, inkább oly módon hatnak, hogy megakadályozzák az aggregátumok kötődését a membránfehérjéken. Így lehetetlenné válik a  $\text{Ca}^{2+}$ -ionok beáramlása és nem jöhet létre apoptózis. A vizsgálatok igazolták ezt az elképzelést, így erre a vegyületszóra új nevet kellett bevezetnünk: ezek az ún. ASBIM (Amyloid Surface Binding Molecule) vegyületek. *In vitro* és *in vivo* tesztekben a következő peptidek bizonyultak legjobbnak:

propionil-Ile-Ile-Gly-Leu-amid  
Arg-Ile-Ile-Gly-Leu-amid  
Phe-Arg-His-Asp-Ser-amid

Ezek a vegyületek a  $\beta$ -amiloidok funkcionális antagonistáinak tekinthetők. Valamennyi peptid tartalmaz  $\beta$ -amiloid szekvencia részletet. Az utolsó két vegyület ún. RGD analóg,

tehát az integrin-fehérjékhez kötődve is kifejtheti hatását. Ezek a vegyületek vezérvegyületként szolgálnak olyan enzimrezisztens, a vér-agy gáton áthaladó peptidomimetikumok tervezéséhez és szintéziséhez, amelyek az Alzheimer-kór igazi gyógyszerei lehetnek.

Összefoglalva: az Alzheimer-kór patomechanizmusának ismeretében új utak nyíltak a gyógyszertervezés előtt: enzimgátlók,  $\beta$ -szerkezetrombolók és a membránfehérje – aggregált amiloid kölcsönhatást gátló vegyületek a jövő potenciális gyógyszerei. Valószínű, hogy a fehérje aggregátumok keletkezését és toxicitását megakadályozó vegyületek alkalmazásának alapelve kiterjeszhető a többi neurodegeneratív betegség megelőzésére is.

**Kulcsszavak:** *Alzheimer-kór, Parkinson-kór, Huntington-kór, Amiotrof lateral sclerosis, Lewy-testes demencia, Prion-betegség, fehérje aggregáció,  $\beta$ -szerkezet, gyógyszerkutatás*

## IRODALOM

- Cacabelos, Ramon (1999): Association of Genetic Risk Factors in Alzheimer's Disease. In: Iqbal, Khalid (ed): *Alzheimer's Disease and Related Disorders*. Wiley, Chichester, 93–98.
- Hardy, John A. – Higgins, Gerald A. (1992): Alzheimer's Disease: the Amyloid Cascade Hypothesis. *Science*. **256**, 184–185.
- Lambert, Mary P. – Finch, C. E. – Krafft, G. A. – Klein, W. L. (1998): Diffusible, Nonfibrillar Ligand Derived from A $\beta$  1-42 Are Potent Central Nervous System Neurotoxins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. **95**, 6448–6453.
- Laskay Gábor – Zarándi M. – Varga J. – Jost K. – Fónagy A. – Torday C. – Latzkovits L. – Penke B. (1997): A Putative Tetrapeptide Antagonist Prevents  $\beta$ -amyloid Induced Long-term Elevation of  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ . *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **235**, 479–481.
- Mager, Peter P. – Penke B. – Walter, R. – Harkany T. – Härtig, W. (2002): Pathological Peptide Folding in Alzheimer's Disease and Other Conformational Disorders. *Current Medicinal Chemistry*. **9**, 1763–1780.
- Selkoe, Dennis J. (1991): The Molecular Pathology of Alzheimer's Disease. *Neuron*. **6**, 487–498.
- Soto, Claudio – Kindy, M. S. – Baumann, M. – Frangione, B. (1996): Inhibition of Alzheimer's Amyloidosis by Peptides that Prevent  $\beta$ -sheet Conformation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **226**, 672–680.
- Tanzi, Rudolph E. – McClatchey, A. I. – Lamperti, E. D. – Villa-Komaroff, L. – Gusella, J. F. – Neve, R. L. (1988): Protease Inhibitor Domain Encoded by an Amyloid Protein Precursor Mrna Associated With Alzheimer's Disease. *Nature*. **331**, 528–530.
- Tariska Péter (2000): *Alzheimer-kór*. Golden Book, Budapest
- Tjernberg, Lars O. – Naslund, J. – Lindquist, F. – Johansson, J. – Karlstrom, A. L. – Thyberg, J. – Terenius, L. – Nordstedt, C. (1996): Arrest of  $\beta$ -amyloid Fibril Formation by a Pentapeptide Ligand. *The Journal of Biological Chemistry*. **271**, 8545–8548.
- Vassar, Robert (1999):  $\beta$ -secretase Cleavage of Alzheimer's Amyloid Precursor Protein by the Transmembrane Aspartic Protease BACE. *Science*. **285**, 735–741.