

Received: 23.07.2020
Accepted: 26.02.2021
Published: 18.06.2021

Molekularne podłoże proteinopatii: przyczyna zespołów otępiennych i zaburzeń motorycznych

Molecular basis of proteinopathies: Etiopathology of dementia and motor disorders

Emilia Zgórzyńska, Klaudia Krawczyk, Patrycja Beldzińska, Anna Walczewska

Zakład Interakcji Międzykomórkowych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie:

Choroby neurodegeneracyjne są istotnym problemem medycznym i społecznym wśród osób starszych, których odsetek znacząco wzrasta w większości krajów na świecie. Ich przyczyną jest dysfunkcja i niszczenie neuronów spowodowane proteinopatiami, które prowadzą do tworzenia się patologicznych złogów w neuronach, komórkach glejowych oraz w przestrzeni międzykomórkowej. Do białek, których cząsteczki łatwo się destabilizują w wyniku mutacji punktowych lub endogennych procesów należą alfa-synukleina (ASN), białko tau oraz TDP-43. Patologiczne postaci tych białek tworzą charakterystyczne dla każdego z nich agregaty, które kumulują się w neuronach i są przyczyną różnych postaci chorób otępiennych i zaburzeń motorycznych. Najczęstszymi przyczynami zespołów otępiennych są tauopatie. Do tauopatii pierwotnych należą: postępujące porażenie nadjądrowe (PSP), zwyrodnienie korowo-podstawne (CBD), choroba Picka (PiD) oraz otępienie czołowo-skroniowe (FTD), w których zmodyfikowane cząsteczki tau zaburzają transport aksonalny przez mikrotubule prowadząc do nieprawidłowej dystrybucji białek w neuronach, a helikalne fragmenty i splątki białka degradują neurony w różnych strukturach mózgu. Do tauopatii mieszanych zalicza się chorobę Alzheimera, w której za degenerację hipokampa, kory śródwęchowej oraz jąder migdałowych odpowiadają splątki hiperfosforylowanego tau wraz ze złogami amyloidu β . Do synukleinopatii należy choroba Parkinsona, zanik wieloukładowy (MSA) oraz otępienie z ciałami Lewy'ego, w których dochodzi do degeneracji neuronów szlaków pozapiramidowych lub tak jak w MSA, także nerwów autonomicznych. Inkluzje rybonukleoproteiny TDP-43 w cytoplazmie są przyczyną degeneracji neuronów ruchowych w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS), a także w jednym z wariantów otępienia czołowo-skroniowego (FTLD-TDP). Opracowanie poświęcone jest budowie białek ASN, tau i TDP-43 oraz genetycznym i sporadycznym przyczynom destabilizacji cząsteczek, ich agregacji i nieprawidłowego rozmieszczenia w neuronach prowadzących do neurodegeneracji.

Słowa kluczowe:

α -synukleina, tau, TDP-43, SNCA, MAPT, TARDBP, zespoły otępienne (AD, PiD, FTDP-17, DLB, CBD), choroba Parkinsona, ALS

Summary:

Neurodegenerative diseases are one of the most important medical and social problems affecting elderly people, the percentage of which is significantly increasing in the total world population. The cause of these diseases is the destruction of neurons by protein aggregates that form pathological deposits in neurons, glial cells and in the intercellular space. Proteins whose molecules are easily destabilized by point mutations or endogenous processes are alpha-synuclein (ASN), tau and TDP-43. Pathological forms of these proteins form characteristic aggregates, which accumulate in the neurons and are the cause of various forms of dementia and motor disorders. The most common causes of dementia are tauopathies. In primary tauopathies, which include progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD), Pick's disease (PiD), and frontotemporal dementia (FTD), modified tau molecules disrupt axonal transport and protein distribution in neurons. Ultimately, the helical filaments and neurofibrillary tangles of tau lead to neuron death in various structures of the brain. In Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau

Keywords:	tangles along with β amyloid plaques are responsible for the degeneration of the hippocampus, entorhinal cortex and amygdala. The most prevalent synucleinopathies are Parkinson's disease, multiple system atrophy (MSA) and dementia with Lewy bodies, where there is a degeneration of neurons in the extrapyramidal tracts or, as in MSA, autonomic nerves. TDP-43 inclusions in the cytoplasm cause the degeneration of motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and in one of the frontotemporal dementia variant (FTLD-TDP). In this work ASN, tau and TDP-43 structures are described, as well as the genetic and sporadic factors that lead to the destabilization of molecules, their aggregation and incorrect distribution in neurons, which are the causes of neurodegenerative diseases.
Keywords:	α-synuclein, tau, TDP-43, SNCA, MAPT, TARDBP, dementia disorders (AD, PiD, FTDP-17, DLB, CBD), Parkinson's disease, ALS
GICID	01.3001.0014.9513
DOI:	10.5604/01.3001.0014.9513
Word count:	12 144
Tables:	2
Figures:	3
References:	120

Adres autorki: dr n. med. Emilia Zgórzyńska, Zakład Interakcji Międzykomórkowych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul Mazowiecka 6/8, 92-215 Łódź; e-mail: emilia.zgorzynska@umed.lodz.pl

Wykaz skrótów: **AD** – choroba Alzheimer, **AGD** – otępienie z ziarnami argylofilnymi (argyrophilic grain disease), **ALS** – stwardnienie zanikowe boczne (amyotrophic lateral sclerosis), **APP** – prekursor białka amyloidu (amyloid precursor protein), **ASN** – α -synukleina, **A β** – β -amyloid, **CBD** – zwyrodnienie kory i jąder podstawy mózgu (corticobasal degeneration), **CTE** – przewlekła encefalopatia pourazowa (chronic traumatic encephalopathy), **DA** – dopamina, **DAT** – transporter dopaminy, **DLB** – otępienie z ciałami Lewy'ego (dementia with Lewy bodies), **FTD** – otępienie czołowo-skroniowe (frontotemporal dementia), **MAPT** – gen kodujący białko tau (microtubule-associated protein tau), **MSA** – zanik wieloukładowy (multiple system atrophy), **MT** – mikrotubule, **MTBD** – domena pośrednicząca w wiązaniu mikrotubul (microtubule-binding domain), **NAC** – nie-amyloidowy składnik blaszek starczych (non-amyloid- β component of Alzheimer's disease plaques), **NACP** – białko prekursorowe peptydu NAC (non-amyloid- α -component precursor), **NES** – sygnał eksportu z jądra (nuclear export signal), **NFTs** – splątki neurofibrylarne, **NLS** – sygnał lokalizacji jądrowej (nuclear localization signal), **NTD** – domena N-końcowa białka TDP-43, **PD** – choroba Parkinsona, **PiD** – choroba Picka (Pick's disease), **PP2A** – fosfataza białkowa 2A, **PRR** – region bogaty w reszty prolina (proline rich region), **PSP** – postępujące porażenie nadjądrowe (progressive supranuclear palsy), **REP-1** – inna nazwa dla mikrosatelity D4S3481 w promotorze SNCA, **RRM1 i 2** – motywy rozpoznające RNA, **SMN** – białko przeżycia neuronów ruchowych (survival motor neuron), **SNARE** – transbłonowy kompleks białkowy (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor), **SNCA/SNCB/SNCG** – geny kodujące α -synukleinę/ β -synukleinę/ γ -synukleinę, **TARDBP** – gen kodujący białko TDP-43, **TDP-43** – białko wiążące DNA/RNA, regulujące transkrypcję (transactive response (TAR)-DNA-binding protein 43 kDa), **FTLD-TDP** – otępienie czołowo-skroniowe z inkluzjami TDP-43, **VMAT2** – pęcherzykowy transporter monoamin (vesicular monoamine transporter 2).

WPROWADZENIE

Niewątpliwym osiągnięciem medycyny, a także szeroko pojętego rozwoju społeczno-techniczno-ekonomicznego jest wydłużenie czasu życia ludzi w ciągu kilku ostatnich dekad. Jednak demograficzne starzenie się ludności Europy i wielu innych regionów świata pozostaje w ścisłym związku z częstszym występowaniem chorób neurologicznych, w tym chorób otępiennych i zaburzeń motorycznych. Według danych WHO [24], otępienie (demencja) jest

jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności wśród osób po 65. roku życia. Wprawdzie w krajach rozwiniętych, zachorowalność na choroby neurodegeneracyjne zmniejsza się, to jednak z powodu rosnącego udziału ludzi starszych w większości społeczeństw, bezwzględna liczba chorych rośnie.

Choroby otępienne i zespoły zaburzeń motorycznych to nie tylko poważny problem medyczny i społeczny, wiąże się także z wysokimi kosztami opieki medycznej.

Tabela 1. Proteinopatie i choroby spowodowane dominującą agregacją patologicznego białka

Rodzaj proteinopatii	Choroby
Synukleinopatia	Choroba Parkinsona (PD) Ołędzenie z ciałami Lewy'ego (DLB) Zanik wieloukładowy (MSA)
Tauopatia	Choroba Alzheimerera (AD) Choroba Picka (PiD) Ołędzenie czołowo-skroniowe i parkinsonizm sprzężony z chromosomem 17 (FTDP-17) Przewlekła encefalopatia pourazowa (CTE) Postępujące porażenie nadjądrowe (PSP) Zwyrodnienie korowo-podstawne (CBD) Ołędzenie z ziarnami argentofilnymi (AGD)
Proteinopatia TDP-43	Stwardnienie zanikowe boczne (ALS) Ołędzenie czołowo-skroniowe z inkluzjami TDP-43 (FTLD-TDP)

Dane epidemiologiczne wykazują, że najczęstszą przyczyną ołędzenia jest choroba Alzheimerera (AD), na którą w skali świata cierpi około 24 milionów ludzi, głównie w wieku między 65. a 85. rokiem życia. Prognozy wskazują, że w ciągu kolejnych 20 lat liczba osób z AD może ulec podwojeniu. Drugą najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną jest choroba Parkinsona (PD). Zachorowalność na PD, podobnie jak na AD, jest związana z wiekiem, a częściej zapadają na nią mężczyźni niż kobiety. Różnice wieku, w którym rozpoznaje się AD i PD są powodowane współistniejącymi czynnikami ryzyka oraz mutacjami genowymi, odpowiedzialnymi za występowanie rodzinnej postaci tych chorób [90]. Trzecią, co do liczby przypadków chorobą, jest ołędzenie czołowo-skroniowe (FTD) o tzw. wczesnym początku. Średnia wieku pacjentów z rozpoznaniem FTD wynosi około 56 lat, przy czym odnotowano także przypadki, kiedy objawy choroby wystąpiły u osób poniżej 50 roku życia. Czas przeżycia chorych na FTD jest porównywalny z długością życia chorych na AD. Jedną z rzadszych chorób neurodegeneracyjnych jest zanik wieloukładowy (MSA) powodowany zwyrodnieniem neuronów ośrodkowych, a także nerwów autonomicznych. Choroba rozwija się najczęściej w szóstej dekadzie życia. W przebiegu tego schorzenia najczęściej dominują objawy parkinsonizmu, ale mogą także wystąpić zespoły mózdkowe i autonomiczne, dlatego rozpoznanie MSA jest trudne, natomiast postęp choroby jest szybszy niż w PD.

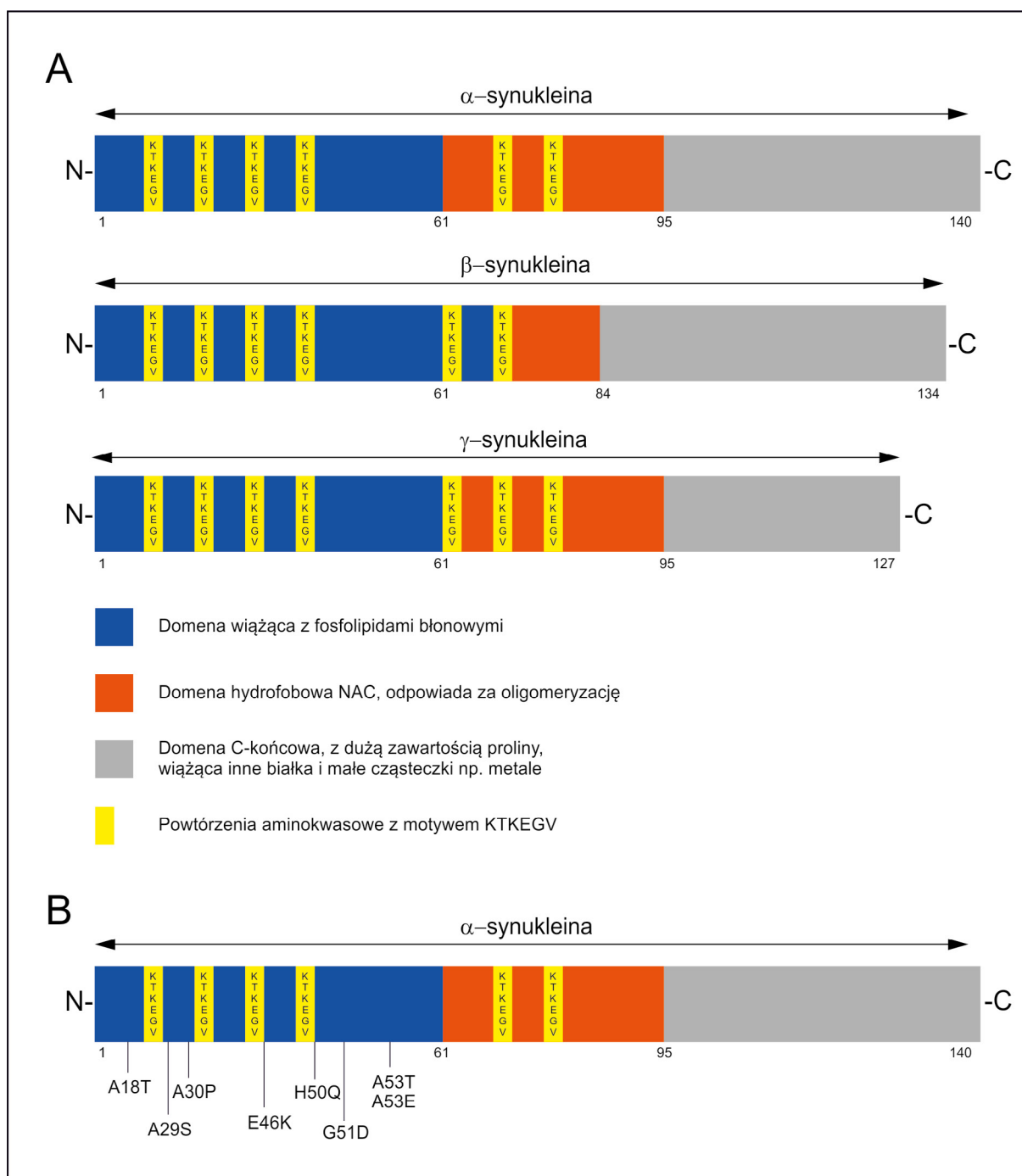
Etiologia zespołów ołędzeniowych i zaburzeń czynności ruchowych ma charakter wieloczynnikowy. Obejmuje czynniki genetyczne, immunologiczne oraz metaboliczne, i jest silnie skorelowana z wiekiem, współistniejącymi chorobami, rodzajem diety, sposobem życia oraz szkodliwymi czynnikami środowiskowymi. Choroby neurodegeneracyjne o najgroźniejszym przebiegu są spowodowane niszczeniem neuronów przez białka, które nabyły właściwości patologicznych i są przyczyną degeneracji neuronów i atrofii struktur mózgu. Do najczęściej występujących proteinopatii zalicza się synukleinopatie, tauopatie oraz proteinopatie TDP-43 (transactive response DNA-binding protein 43 kDa). Histopatologiczne cechy proteinopatii obejmują nieprawidłowe fałdowanie, a następnie charakterystyczny dla każdego białka sposób agregacji oraz

zróżnicowane rozmieszczenie neuroanatomiczne patologicznych złogów w mózgu. Zmiany właściwości α -synukleiny (ASN) określane jako synukleinopatia, powodują tworzenie się w neuronach, a także w komórkach glejowych, ciał Lewy'ego. Nieprawidłowe potranslacyjne modyfikacje białka tau prowadzą do wadliwego funkcjonowania transportu aksonalnego oraz do akumulacji tau w postaci splątów neurofibrilarnych (NFTs) oraz ciałek Picka, które zaliczane są do tauopatii. Natomiast rybonukleoproteina TDP-43 po nabyciu patologicznych właściwości w wyniku różnych modyfikacji, gromadzi się w cytoplazmie neuronów w postaci włókienek i jest przyczyną degeneracji, szczególnie neuronów ruchowych [29]. Każda z proteinopatii powoduje rozwój innych chorób neurologicznych (tabela 1). Jednak trzeba podkreślić, że zarówno u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą neurodegeneracyjną, jak i u ludzi starszych bez objawów demencji, badania mózgu *post mortem* z zastosowaniem przeciwciał przeciwko patologicznym białkom oraz izolowanie nierozpuszczalnych agregatów ze struktur mózgu wskazują na współwystępowanie różnych postaci złogów białkowych [101]. Ponadto obraz kliniczny wraz z badaniami neuroobrazowymi pacjentów, które jest podstawowym kryterium diagnostyki różnicującej w chorobach neurodegeneracyjnych, nie pozwalają jednoznacznie wskazać pierwotnej przyczyny zaburzeń funkcjonalnych układu nerwowego za życia pacjentów.

Mimo znacznego postępu w zrozumieniu mechanizmów prowadzących do zwyrodnienia neuronów i coraz bardziej szczegółowej diagnostyki neuroobrazowej, a także oznaczania swoistych markerów biochemicznych w krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, brak jest celowanych terapii. Pacjentów leczy się objawowo, a rozpoznanie oraz różnicowanie choroby nie należy do łatwych i trwa stosunkowo długo. Dlatego potencjalne strategie opóźniające postępowanie demencji lub hamowanie progresji choroby są przedmiotem intensywnych badań na całym świecie.

ALFA-SYNUKLEINA: BUDOWA I FUNKCJA

Po raz pierwszy ASN została wykryta przez Maroteaux i wsp. [70] w neuronach szczura, jako białko identyczne



Ryc. 1. Budowa alfa-synukleiny; A – Schemat pierwszorzędowej struktury α -, β - oraz γ -synukleiny. W cząsteczce każdej synukleiny występują trzy regiony: N-końcowy o stałej długości 61 aminokwasów oraz domeny NAC i C-końcowa, których długość jest różna dla każdego z tych białek. N-koniec cząsteczki wiąże się z fosfolipidami błonowymi, domena NAC o właściwościach hydrofobowych odpowiada za oligomeryzację białka, a domena C-końcowa bogata w prolinę ma zdolność wiązania się z innymi białkami i metalami. Synukleiny zawierają powtórzenia aminokwasowe z motywem KTEGV, które stabilizują cząsteczkę zapobiegając jej oligomeryzacji i agregacji. Alpha- i β -synukleina posiadają sześć takich motywów, natomiast γ -synukleina - siedem. B – Lokalizacja punktowych mutacji w genie SNCA, które skutkują nabyciem przez α -synukleinę skłonności do oligomeryzacji oraz agregacji w postaci ciał Lewy'ego. Mutacje te są przyczyną wystąpienia rodzinnej postaci choroby Parkinsona, charakteryzującej się wczesnym początkiem rozwoju choroby

z białkiem synaptosomów drętwy elektrycznej (*Torpedo californica*). Ludzką α -synukleinę zidentyfikowano podczas analizy składu złogów amyloidowych pacjentów chorych na AD i nazwano prekursorem składnika nieamyloidowego (non-amyloid component precursor, NACP) blaszki

amyloidowej [52]. Późniejsza immunodetekcja ujawniła, że ASN jest związana z pęcherzykami synaptycznymi, dlatego stała się jednym z markerów błon presynaptycznych. Jednak frakcjonowanie struktur neuronów metodami biochemicznymi, wykazało obecność ASN także

w rozpuszczalnej frakcji synaptosomów, co wskazuje na jej lokalizację w cytoplazmie.

ASN jest zbudowana ze 140 aminokwasów i razem z β -synukleina (134 aminokwasów) oraz γ -synukleina (127 aminokwasów) tworzy rodzinę małych, swoistych dla kręgowców białek [96]. W każdej z synuklein wyróżnia się trzy regiony funkcyjne (ryc. 1A):

- konserwatywny, amfipatyczny N-koniec, który wchodzi w interakcję z fosfolipidami błonowymi;
- centralny, obejmujący hydrofobową domenę NAC (non amyloid- β component of Alzheimer's disease plaques), która odpowiada za zdolność synukleiny do samoistnej agregacji oraz
- zmienny, o ujemnym ładunku region C-końcowy.

W obrębie N-końca oraz w części regionu NAC występują 11-aminokwasowe powtórzenia ze stałym motywem KTKEGV, które tworzą drugorzędową strukturę w postaci amfipatycznej α -helisy charakterystycznej dla domeny wiążącej lipidy w apolipoproteinach klasy A2 [53]. W α - oraz w β -synukleinie tych powtórzeń jest sześć, a w γ -synukleinie o jedno więcej. Taki rytm powtórzeń umożliwia zachowanie struktury monomerycznej cząsteczki, redukuje jej tendencję do fałdowania i tworzenia agregatów białka.

W warunkach fizjologicznych i bez działania czynników fizycznych czy chemicznych, natywna forma ASN ma postać nieuporządkowanego, rozpuszczalnego monomeru, który przyjmuje formę kompaktową, żeby chronić domenę NAC przed interakcją z białkami cytozolowymi, co mogłoby spowodować samoagregację białka. Odkąd w warunkach niedenaturujących wyizolowano ASN o większej masie cząsteczkowej (58 kDa), część badaczy sugeruje, że natywna cząsteczka ASN może mieć też formę tetramerową, i w warunkach fizjologicznych wraz z formą monomeryczną koegzystuje w równowadze do czasu pojawienia się czynnika agregującego. Natomiast badania struktury ASN z użyciem elektronowego rezonansu spinowego wykazały, że podczas interakcji między hydrofobowymi resztami amfipatycznymi N-końca a lipidami błonowymi powstaje multimerowa konformacja α -helikalna [73], a ułożenie części helikalnej cząsteczki ASN zależy od krzywizny błony lipidowej. Na silnie wygiętych błonach liposomów helikalny N-koniec ASN jest sfałdowany, a na bardziej płaskich błonach, jest prosty [8]. Prawdopodobnie dzięki zmiennym interakcjom z różnymi fosfolipidami błon, amfipatyczna helisa ASN dostosowuje się do krzywizn błon pęcherzyków synaptycznych. Z powodu zróżnicowanych wyników pomiaru wielkości różnych struktur konformacyjnych cząsteczki ASN obecny paradygmat zakłada, że ASN występuje w komórkach w postaci mieszaniny różnych nieustrukturyzowanych monomerów oraz helikalnych oligomerów, częściowo sfałdowanych w wyniku interakcji z fosfolipidami błon [8]. Nie wiadomo jednak, która konformacja ASN jest bardziej podatna na patologiczną agregację i tworzenie amyloidowych fibryli.

Fizjologiczna funkcja ASN nie jest dokładnie poznana. ASN bierze udział w uwalnianiu neurotransmiterów z pęcherzyków

synaptycznych oraz ułatwia ich dynamiczny obrót w zakończeniach aksonów, niezbędny do zapewnienia homeostazy synaptycznej. Kilka zespołów badawczych wykazało, że ASN uczestniczy w prawidłowym działaniu kompleksu białek SNARE w zakończeniach presynaptycznych [11] oraz może działać jako regulator dokowania pęcherzyków synaptycznych do błony presynaptycznej wiążąc się z synaptobrewiną 2 [17] lub z Ras-zależną GTPazą Rab3a [14]. Wykazano także, że ASN chroni neurony dopaminergiczne przed apoptozą hamując zależną od acetylotransferazy histonów p300 transaktywację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B i ekspresję proapoptotycznej izoformy kinazy PKC δ [55]. Są także wyniki wskazujące na udział ASN w procesach różnicowania i wzrostu komórek, ponieważ aktywuje inhibitor kinazy Ras i zmienia aktywność kaskady sygnalizacyjnej Ras/MAPK/ERK [42].

SPORADYCZNE PRZYCZYNY SYNUKLEINOPATII

Strukturę cząsteczki ASN może destabilizować wiele czynników. Do najważniejszych zalicza się: modyfikacje potranslacyjne (fosforylacja, glikacja, glikozylacja i acylacja), stres oksydacyjny, zaburzenia funkcjonowania mitochondriów, oddziaływanie z innymi białkami neuronalnymi i przekaznikami katecholaminowymi, zwiększenie cytoplazmatycznego stężenia jonów Ca^{2+} i aktywacja kalmoduliny, a także dysfunkcja systemu ubiquitynacji i proteasomalnej degradacji białek [105]. Eksperymenty prowadzone w celu poznania mechanizmów agregacji ujawniły kilka stanów konformacyjnych ASN, począwszy od monomerów, przez pośrednie formy oligomeryczne, aż do amyloidogennych fibryli. Początkowe etapy agregacji ASN polegają na zmianach organizacji natywnej domeny NAC. Akceptowana jest hipoteza, że interakcja między środkową hydrofobową domeną NAC i C-końcem w cząsteczce ASN hamuje agregację białka, ponieważ domena NAC łatwo ulega przekształceniu w strukturę β -karkty [73]. Szczególnie odcinek między 71 a 82 aminokwasem w domenie NAC został zidentyfikowany jako region odpowiedzialny za tworzenie toksycznych włókien ASN. Zaburzenia interakcji w obrębie cząsteczki sprzyjają tworzeniu heterogennej populacji pośrednich konformacji białka, zwanych łącznie oligomerami. Z oligomerów ASN tworzą się protofibryle, a na skutek agregacji protofibrili, powstają dojrzałe fibryle amyloidowe. Wciąż niewyjaśnione pozostaje znaczenie poszczególnych przejściowych etapów agregacji ASN i roli różnych form agregacyjnych ASN w procesach neurodegeneracji. Zarówno oligomery, które łączą się z błonami pęcherzyków synaptycznych i zaburzają procesy neurotransmisji, jak i fibryle ASN są dla komórek toksyczne [36]. Analiza filogenetyczna paralogów synuklein ujawniła, że począwszy od linii ryb mięśniopłetwych ASN ma strukturę inherentnie nieuporządkowaną i skłonną do samoagregacji w wyniku zmiany składu aminokwasów w regionie 32-58 domeny N-końcowej, która oddziałuje z fosfolipidami błonowymi [94].

Na zmiany konformacji ASN wpływają także interakcje z innymi białkami w komórce. Obecność chaperonu 14-3-3 radykalnie hamuje proces agregacji amyloidowych form ASN

oraz redukuje cytotoksyczność oligomerów i pośrednich stadiów agregacji, jeśli stężenie ASN nie przewyższa stężenia chaperonu w komórce [85]. W najnowszych badaniach kinetycznych agregacji białek syntetyzowanych na matrycy różnych konstruktów genowych, z użyciem techniki NMR i narzędzi bioinformatycznych, wykazano obecność dwóch krótkich motywów, 7- i 12-aminokwasowych w N-końcowym regionie sąsiadującym z domeną NAC. Co istotne: okazały się one ważne zarówno dla zwiększenia agregacji i toksyczności ASN, jak i dla zachowania jej fizjologicznych funkcji [28].

Patologiczne oligomery ASN niszczą głównie neurony dopaminergiczne, dlatego wiele badań dotyczy zaangażowania ASN w regulację homeostazy dopaminy w mózgu i patologii neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej śródmózgowia. Ustalono, że zwiększona zawartość ASN w neuronach hamuje aktywność hydroksylazy tyrozyny dzięki zwiększeniu aktywności fosfatazy 2A (PP2A) i prowadzi do zahamowania syntezy dopaminy [112]. Ponadto, nadekspresja ASN w neuronach istoty czarnej upośledza transport dopaminy przez transportery VMAT2 zwiększając jej stężenie w cytozolu oraz drastycznie hamuje wychwyt zwrotny dopaminy ze szczeliny synaptycznej przez transporter dopaminy DAT [69]. Do degeneracji neuronów dopaminergicznych przyczynia się także sama dopamina, która jest podatna na degradację. W pęcherzykach transportowych powstają z dopaminy toksyczne dla mitochondriów chinony i semichinony oraz reaktywne formy tlenu, prowadząc do postępującej degeneracji neuronów szlaku istota czarna-prądkowie.

GENETYCZNE PRZYZYNY SYNUKLEINOPATII

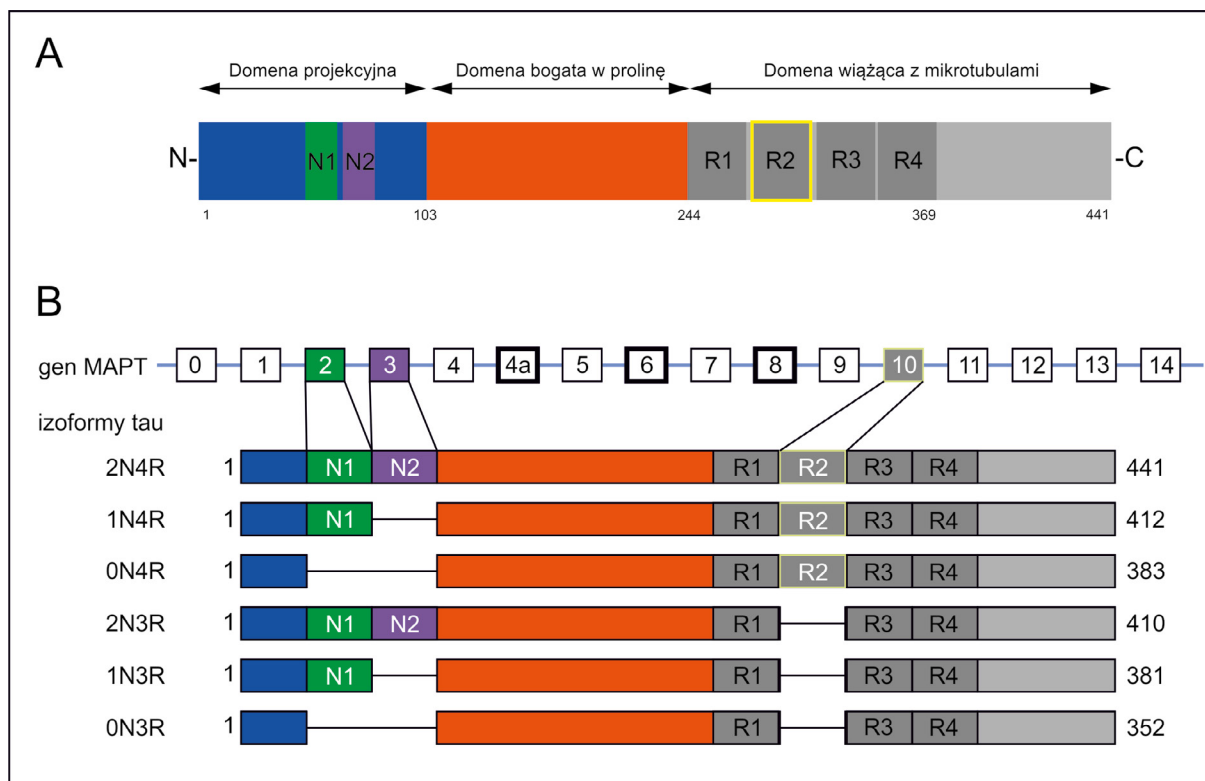
Ludzka ASN kodowana jest przez gen *SNCA* znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 4 (4q21.3-q22). Geny dwóch pozostałych synuklein są umiejscowione w innych chromosomach, *SNCB* kodujący β -synukleinę leży w chromosomie 5 (5q35.2), a gen *SNCG* kodujący γ -synukleinę w chromosomie 10 (10q23.2-q23.3) [96]. Porównanie genów synuklein wykazało dużą homologię między α - a β -synukleinę (78%), mniejszą dla γ -synukleiny (około 60%). W *SNCA* znajduje się 5 eksonów kodujących białko oraz zmienna sekwencja eksonu 1, niepodlegająca translacji. Ponadto występują transkrypty z delecją eksonu 5 lub 3 bądź obu tych eksonów. W ramach alternatywnego splicingu następuje także selekcja miejsc poliadenylacji w regionie 3'UTR, która jest źródłem kolejnych wariantów mRNA ASN z krótkimi lub długimi regionami 3'UTR [37]. W regulacji transkrypcji genu *SNCA* potwierdzono udział motywów, takich jak GATA, wyspa CpG oraz złożone powtórzenie mikrosatelitarne REP1, które występują w promotorze *SNCA*. Zgodnie z bazą danych „The human protein atlas” największa ekspresja mRNA *SNCA* występuje w korze mózgu [102].

Różnorodne składanie genu *SNCA* powoduje tworzenie kilkunastu transkryptów, z których po translacji powstają różniące się właściwościami izoformy α -synukleiny, w tym AS140, AS112, AS126, AS98 [37]. AS140 jest natywną postacią białka ASN. Izofomy AS112 oraz AS126 mają skrócone

domeny NAC i różnią się właściwościami. AS126 może być neuroprotektoryjna, natomiast AS112 przeciwnie, wykazuje skłonność do agregacji. Podobnie zwiększoną skłonność do agregacji ma najkrótsza izoforma AS98. Ustalono, że brak seryny w pozycji 129 w regionie C-końcowym, odgrywa główną rolę w nabyciu przez ASN właściwości agregacyjnych i toksycznych.

Wiele badań poświęcono zmianom w strukturze *SNCA*, które w około 10% są przyczyną rodzinnej postaci choroby Parkinsona dziedzicznej w sposób autosomalny dominujący. W chorobie tej zniszczeniu ulegają głównie neurony dopaminergiczne istoty czarnej śródmózgowia, prowadząc do bradykinezji, wzmożonego napięcia mięśniowego i drżenia spoczynkowego, co uniemożliwia chorym wykonywanie ruchów zamierzonych i utrzymanie postawy ciała. Analiza właściwości białek zmutowanego *SNCA* dostarczyła nowych danych o przebiegu oligomeryzacji, fibrylacji oraz o kinetyce tych procesów [36]. Punktowe mutacje w locus PARK chromosomu 4 dotyczą głównie N-końca cząsteczki ASN i mogą zaburzać interakcję białka z fosfolipidami błonowymi, a także nasilać właściwości agregacyjne ASN [36, 94]. Pierwszą, najlepiej scharakteryzowaną mutacją ASN jest mutacja A53T, w wyniku której alanina jest zastąpiona przez treoninę. Białko A53T-ASN ma zwiększoną zdolność tworzenia fibryli i oligomerów [20], zwiększa przepuszczalność błon lipidowych, choć ma podobne do ASN właściwości wiązania z fosfolipidami [12]. Mutacja ta wpływa także na interakcje między regionami w cząsteczce ASN zwiększając zdolność domeny NAC do tworzenia struktury β -karkki [21]. W przypadku mutacji A30P, w wyniku której alanina jest zamieniona na prolinę, wiązanie ASN do błon lipidowych oraz proces fibrylacji białka są znacząco zredukowane, a przebieg choroby jest łagodniejszy w porównaniu z chorymi posiadającymi mutację A53T [12]. Natomiast oba te białka mogą indukować stres oksydacyjny, który jest istotnym czynnikiem synukleinopatii i patogenezы PD. Trzecia opisana mutacja E46K powoduje zamianę kwasu glutaminowego na lizynę i jest także związana z wczesną postacią PD oraz DLB [116]. Białko E46K-ASN ma najsilniejsze właściwości agregacyjne i neurotoksyczne [82], a także hamuje obrót pęcherzyków synaptycznych oraz zakłóca transport między retikulum endoplazmatycznym a aparatem Golgiego [110].

Inne mutacje odkryte u młodych chorych na PD to A53E oraz G51D [30, 76], a u starszych chorych H50Q [61]. Białko G51D-ASN ma obniżoną zdolność agregacji i wiązania się z błonami [30], natomiast H50Q-ASN ma prawidłowe właściwości wiązania z fosfolipidami błon, ale dużą łatwość tworzenia fibryli [61]. Mutacja A53E powoduje wolniejszą agregację białka oraz cytotoksyczność zbliżoną do natywnej postaci ASN. Jednak udowodniono, że nadekspresja A53E-ASN w neuronach powodowała tworzenie większej ilości oligomerów w obecności dopaminy i rotenonu, doprowadzając do nasilonego tworzenia reaktywnych form tlenu i obniżenia potencjału mitochondrialnego [76]. Te wyniki wskazują, że za dużą toksyczność zmutowanego białka A53E może odpowiadać nie tyle jego większa



Ryc. 2. Białko tau: budowa i funkcje, A – Schemat pierwszorzędowej struktury białka tau. Wyróżnia się w nim trzy funkcyjne domeny. Domena projekcyjna obejmuje N-koniec bogaty w prolinę oraz kwaśne regiony N, które występują bądź jest ich brak w poszczególnych izoformach białka tau. Środkową część białka zajmuje domena bogata w prolinę, która ma najwięcej potencjalnych miejsc fosforylacji oraz może wiązać kinazy. Domena wiążąca białko z mikrotubulami (MTBD) obejmuje C-koniec o charakterze zasadowym oraz zawiera cztery powtórzenia R, których w poszczególnych izoformach tau może być trzy (3R) lub cztery (4R). Ta domena odgrywa najważniejszą rolę w oligomeryzacji cząsteczki, a jej spontaniczna lub genetycznie uwarunkowana destabilizacja odpowiada za tworzenie włókien amyloidowych odkładanych w neuronach. B – Schematyczna budowa ludzkiego genu MAPT z podziałem na 16 eksonów oraz sześć izoform białka tau powstających w układzie nerwowym na skutek alternatywnego splicingu. Opis tworzenia różnych transkryptów genu MAPT znajduje się w tekście

zdolność do agregacji, co indukowanie stresu oksydacyjnego w neuronach. W sporadycznej postaci PD zidentyfikowano dwie kolejne mutacje: A18T oraz A29S, w wyniku których alanina jest zastąpiona odpowiednio przez treoninę i serynę. Obie zmutowane formy ASN są bardziej podatne na agregację niż natywna cząsteczka ASN [64]. Zmiany w strukturze cząsteczki ASN w wyniku mutacji genu *SNCA*, będących przyczyną rodzinnej postaci PD przedstawiono na ryc. 1B.

W przypadku duplikacji genu *SNCA* początek choroby przypada na wiek zbliżony do wieku chorych z idiopatyczną postacią PD, choć postęp choroby jest szybszy [13]. Natomiast triplikacja *SNCA* znacząco upośledza funkcje poznawcze chorych i odpowiada za wczesny wiek pojawienia się choroby [95]. Istnieje duża zależność między czynnikami środowiskowymi a genetycznymi. Dlatego poznanie czynników wpływających na mutacje genu *SNCA* oraz ich wpływu na dynamikę tworzenia toksycznych amyloidowych fazyli ASN, stwarza możliwości opracowania genetycznych interwencji w leczeniu PD. Szczególnie interwencja w strukturę N-końca cząsteczki ASN, jako regionu hamującego powstawanie patologicznego fałdowania domeny NAC, stała się obecnie ważnym celem terapeutycznym w walce z chorobami wywołanymi fazylacją i agregacją ASN.

TAU: BUDOWA I FUNKCJE

Białko tau zostało odkryte w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku w aksonach neuronów kręgowców i razem z MAP2 (microtubule-associated protein-2) jest jednym z małych białek współpracujących z mikrotubulami (MT) [6]. Od kiedy helikalne filamenty tau wykryto w mózgach chorych na AD badania tego białka znacznie przyspieszyły. Tau jest dobrze rozpuszczalnym białkiem i nie ma zdefiniowanej struktury drugorzędowej. W zależności od izoformy, zbudowane jest z 352 do 441 aminokwasów [6]. W cząsteczce tau wyróżnia się trzy domeny:

- N-kończową kwaśną domenę projekcyjną (projection domain), która zawiera zmienną liczbę tzw. insertów N;
- domenę bogatą w prolinę (PRR); oraz
- C-kończową domenę wiążącą tau z MT (assembly domain, MTBD), która zawiera powtórzenia aminokwasowe (R).

Strukturę najdłuższej izoformy tau (2N4R) przedstawiono na ryc. 2A.

Duża zmienność cząsteczki tau wynika z jej licznych potranslacyjnych modyfikacji oraz wielu oddziaływań

Tabela 2. Kinazy fosforylujące tau

Grupa	Kinazy
Kinazy zależne od proliny (PDPKs)	syntaza glikogenu 3 (GSK-3) kinaza zależna od cykliny 5 (CDK5) kinaza JNK
Kinazy niezależne od proliny (non-PDPKs)	kinaza aktywowana monofosforanem adenozy (AMPK) kinaza kazeinowa 1 (CK1) kinazy regulujące powinowactwo mikrotubul (MARKs) kinaza zależna od cAMP (PKA) kinaza zależna od kalmoduliny 2 (CaMKII) kinaza regulowana fosforylacją tyrozyny o podwójnej specyficzności 1A (DYRK-1A)
Kinazy tyrozynowe (TKs)	z rodziny SRC: SYK, LCK i FYN dla Tyr18 z rodziny ABL: ARG, ABL1 dla Tyr394

każdej domeny oddzielnie. Gauthier-Kemper i wsp. [39] wykryli, że N-koniec cząsteczki tau wiąże się z aneksyną A2 w sposób zależny od Ca^{2+} , a wcześniej Brandt i wsp. [10] opisali współdziałanie tej domeny z błoną neuronów. Ponadto wykazano interakcje N-końcowych motywów tau z syntaksyną-1 i synaptogaminą-1, z białkami rodziny 14-3-3 oraz aneksyną A5 [98]. Dlatego przypuszcza się, że N-koniec tau pełni rolę łącznika między błoną aksonów a MT. Obszar bogaty w prolinę, znajdujący się między domenami projection i assembly, wiąże się z różnymi kinazami zawierającymi domenę SH3, a także jest głównym regionem potranslacyjnych modyfikacji białka. W regionie MTBD znajdują się konserwatywne powtórzenia R1-R4 oraz C-koniec o charakterze zasadowym. Stąd cząsteczka tau ma charakter dipola i kształtem przypomina spinacz chroniący ją przed agregacją. Mimo niewielkiej skłonności do agregacji w porównaniu do α -synukleiny, białko tau łatwo wchodzi w interakcje z wieloma białkami partnerskimi, które zmieniają jego konformację i sprzyjają jego agregacji.

W aksonach tau współdziała z białkami motorycznymi (kroczącymi), które transportują wzdłuż mikrotubul organelle, pęcherzyki z transmiterami, kompleksy białkowe i wiele innych molekuł. Przyjmuje się, że N-koniec tau jest odsunięty od mikrotubul [46] i chętnie oddziałuje z innymi białkami. W warunkach fizjologicznych tau jest potranslacyjnie modyfikowane, co determinuje jego sposób działania, lokalizację w komórce, konformację oraz interakcje z innymi białkami. Najczęstszą modyfikacją tau jest fosforylacja, co wynika z dużej liczby możliwych miejsc fosforylacji oraz dużej łatwości wiązania tau z kinazami i fosfatazami w regionie bogatym w prolinę. W najdłuższej izoformie tau (2N4R) znajduje się około 85 potencjalnych miejsc fosforylacji seryny, treoniny i tyrozyny [6]. W mózgu płodu wykazano większy stopień fosforylacji tau niż w mózgu dorosłego człowieka, co może świadczyć o innej dynamice transportu aksonalnego podczas procesów różnicowania i organizacji neuronów we wczesnych stadiach rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [108].

Fizjologiczne działanie tau zależy od ściśle regulowanej, dynamicznej fosforylacji i defosforylacji, które decydują odpowiednio o przyłączaniu i odłączaniu tau od MT,

co przekłada się na dynamikę procesów transportowych oraz stabilność MT. Tau współpracuje z kinezynami transportującymi w kierunku plus MT (odśrodkowo, do zakończenia aksonu) i dyneinami transportującymi w kierunku przeciwnym (dośrodkowo, do ciała neuronu). Tau współpracuje z motorami molekularnymi o miejsce wiązania z MT, redukując częstość ich wiązania z MT, ruchliwość motorów oraz długość odcinków MT, po których przemieszczają się kinezyne i dyneina. Silniejsze działanie hamujące tau wykazano w stosunku do kinezyne niż do dyneiny, co może odpowiadać za akumulowanie organeli, np. mitochondriów w ciele neuronu w przypadku nadekspresji tau [27]. Mimo że wszystkie badania *in vitro* genetycznie modyfikowanych neuronów wskazują na istotną rolę tau w transporcie aksonalnym, to pierwszorzędowne neurony pobrane od myszy z delecją genu kodującego tau nie wykazują znaczących zaburzeń transportu aksonalnego [114], chociaż mają krótsze neuryty i różnicują się wolniej [22]. U transgenicznych myszy z knock-out lub wyciezeniem genu kodującego tau wykazano inne dysfunkcje, m.in. zaburzenie neurogenezy i plastyczności neuronów hipokampa [2], a także akumulację żelaza w neuronach wskutek blokowania jego eksportu przez ferroportynę związaną z białkiem prekursorowym amyloidu (APP) [65].

Stopień fosforylacji tau zależy od aktywności wielu kinaz i fosfataz. W tabeli 2 przedstawiono listę kinaz fosforylujących tau sklasyfikowanych w trzy grupy: kinazy zależne od proliny (PDPKs), kinazy niezależne od proliny (non-PDPKs) oraz kinazy tyrozynowe (TKs) [71]. Najważniejszymi fosfatazami defosforylującymi tau są: fosfataza białek 1 (PP1), PP2A, PP2B (kalcyneuryne) oraz PP5 [66]. W mózgu ludzkim największą aktywność wykazano dla PP2A (prawie 70% aktywności fosfatazowej), której aktywność u pacjentów z AD jest dużo niższa [40]. W związku z tym obniżenie aktywności fosfataz jest uznawane jako jedna z przyczyn patologicznej hiperfosforylacji tau.

Białko tau, oprócz aksonów, wykryto także w dendrytach oraz w jądrach neuronów, fibroblastów czy komórek neuroblastomy [101]. Funkcja tau w dendrytach nie jest dokładnie zdefiniowana, choć w okresie rozwoju OUN, białko to jest wykrywane w strefie somatodendrytycznej [81].

Tau znajdującemu się w jądrze komórkowym przypisuje się rolę integrowania genomowego DNA oraz cytoplazmatycznego i jądrowego RNA [100]. W warunkach fizjologicznych tau jest również uwalnianie poza neurony [111].

Udokumentowano dwa mechanizmy degradacji białka tau i jego fosforylowanej postaci. Pierwszy polega na ubikwytynacji przez ligazę CHIP (C-terminus of heat shock cognate 70-kDa interacting protein), a następnie 20S proteasomalnej degradacji [75], drugi na proteolizie w lizosomach [60]. Proteasomalna degradacja może być hamowana przez acetylację reszt lizyny wymaganej do ubikwytynacji tau przez kompleks CHIP-Hsc70 [75].

GENETYCZNE PRZYZYNY TAUOPATII

Ludzkie białko tau kodowane jest przez gen *MAPT* znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 17 (17q21) mający 16 eksonów [79]. W wyniku alternatywnego splicingu powstaje 6 izoform tau, różniących się liczbą wstawek aminokwasowych N (insertów N) w regionie N-końcowym. Izoformy tau różnią się także liczbą 31-aminokwasowych powtórzeń (R) w domenie wiążącej białko z MT na C-końcu, których może być trzy (3R) lub cztery (4R) [79]. Ekson 1 (E1), E4, E5, E7, E9, E11 i E13 ulegają ekspresji we wszystkich izoformach. Alternatywny splicing dotyczy eksonów E2 i E3, które kodują inserty N w domenie projekcyjnej, oraz eksonu 10, który koduje dodatkowe powtórzenie R. Strukturę genu *MAPT* oraz sześć izoform białka tau powstających w wyniku alternatywnego splicingu genu przedstawiono na ryc. 2B. Wszystkie 6 izoform tau ulega ekspresji u ludzi w odróżnieniu od myszy, u których występuje głównie izoforma 4R [41]. Ekspresja tau jest regulowana w trakcie rozwoju OUN, ponieważ w mózgu płodu człowieka występują tylko formy 3R, a w mózgu dorosłych osób 3R i 4R są w równej proporcji [62], ze stosunkowo dużym udziałem form 0N i 1N. Ekspresja genu *MAPT* odbywa się głównie w neuronach i jest kontrolowana przez czynniki transkrypcyjne AP2, Sp1 oraz GCF [44]. Mapowanie i sekwencjonowanie ludzkiego genu *MAPT* wykazało, że w regionie 5' zlokalizowany jest ekson nieulegający translacji. Zaproponowano, że aktywacja alternatywnego promotora *MAPT* prowadzi do wytwarzania patologicznych, skróconych form tau oraz do zmiany lokalizacji i funkcji białka. Krótsze transkrypty pochodzące z tego promotora stwierdzono w mózgu pacjentów z AD oraz z PSP [48]. W komórkach glejowych ekspresja tau jest niższa niż w neuronach zarówno na poziomie mRNA [118], jak i białka.

Mutacje genu *MAPT* w chromosomie 17 są przyczyną otępienia czołowo-skroniowego i parkinsonizmu sprzężonego z tym chromosomem (FTDP-17) [109], w których agregaty tau są wykrywane zarówno w neuronach, jak i w komórkach glejowych. Późniejsze badania wykazały, że przyczyną FTDP-17 mogą być także mutacje sąsiadującego z *MAPT* genu progranuliny (*PGRN*), którym towarzyszą też inne proteinopatie [47]. Polimorfizm genu *MAPT* zwiększa ryzyko zachorowania na PSP i zwyrodnienie korowo-rdzeniowe, należących do tauopatii typu 4R. Do 2019 r. wykryto ponad 40 patogennych mutacji

genu *MAPT*, głównie u chorych na AD i FTD [99]. Większość mutacji *MAPT* jest umiejscowiona w eksonach 9–12 kodujących powtórzenia w domenie MTBD oraz w intronach sąsiadujących z tymi eksonami. Poznane mutacje zmiany sensu w *MAPT* ingerują w strukturę białka albo w splicing eksonu 10. Jeśli ekson 10 jest włączony do transkrypcji powstaje izoforma 4R (tauopatie 4R). Ingerencja w strukturę białka jest przyczyną zaburzeń jego powinowactwa do mikrotubul, prowadząc do modyfikacji transportu aksonalnego, zwiększenia hiperfosforylacji i agregacji tau, które są toksyczne dla neuronów [23]. Tauopatie 4R powodują tworzenie patologicznych filamentów ułożonych w licznych strukturach mózgu i są przyczyną różnych wariantów zespołów otępiennych o odmiennym obrazie klinicznym. W tauopatiach 4R nie wykazano zmian liczby miejsc fosforylacji w cząsteczce, co może świadczyć o tym, że hiperfosforylacja tau nie jest główną przyczyną FTDP-17 [104]. Mutacje *MAPT* są bezpośrednią przyczyną tauopatii występującej w takich fenotypach neuropatologicznych, jak: AD, PSP, FTDP-17, CBD oraz w neurodegeneracji ze złoгами argenteofilnymi i z ciałami Picka, w których obraz kliniczny pacjentów we wczesnych fazach choroby jest podobny lub czasem identyczny. W komórkach z nadekspresją tau dochodzi do wielu zaburzeń transportu aksonalnego. Powodują one redukcję liczby dostępnych motorów molekularnych i gromadzenie w ciele komórki nerwowej transportowanych organelli, m.in. mitochondriów, a także odłączanie pęcherzyków transportowych od kinezyny przez aktywację fosfatazy 1 (PP1) i kinazy GSK3 β [58].

SPORADYCZNE PRZYZYNY TAUOPATII

Patologiczna agregacja tau występuje w wielu chorobach neurodegeneracyjnych, ale jest także stwierdzana w mózgu starszych osób bez objawów neurologicznych (primary age-related tauopathy, PART). W zależności od stadium molekularnej patologii, cząsteczki tau początkowo tworzą spiralnie skręcone struktury, ze spiral powstają podwójne helikalne filamenty (PHFs) agregujące w nierozpuszczalne spletki neurofibrylarne (NFTs), w których N- i C-końiec białka tworzą spletaną okrywę wokół centrum o strukturze β-kartki [106]. Krótkie motywy w rejonie R2 i R3 domeny MTBD są kluczowe w agregacji, gdyż wykazują skłonność do tworzenia β-kartki. W mózgach chorych na AD znaleziono wiele zmodyfikowanych postaci tau: ubikwitynowane, glikowane, glikozylowane, poliaminowane i hiperfosforylowane [71]. Potranslacyjne modyfikacje tau mają różny udział w tauopatii. Na przykład O-glikozylacja chroni tau przed fosforylacją i zmniejsza agregację białka [115], natomiast N-glikozylacja i poliaminacja, zwłaszcza w połączeniu z innymi modyfikacjami tau, zwiększają tworzenie agregatów i powstawanie NFTs [35]. Spośród wielu modyfikacji hiperfosforylacja uważana jest za najważniejszy czynnik zwiększający agregację i toksyczność tau dla neuronów [71]. W PHFs wyizolowanych z mózgow chorych na AD przeważa fosforylacja miejsc Tyr180, Tyr262, Tyr394, która działa szczególnie destabilizująco na cząsteczkę, choć fosforylacja w innych miejscach także prowadzi do tauopatii [26].

Do kinaz biorących udział w patologicznej hiperfosforylacji tau należą przede wszystkim: GSK3, CDK5, PKA, kinazy aktywowane stresem (SAPK) i aktywowane mitogenem (MAPKs) oraz MARKs [71]. Wykazano, że fosforylacja w obrębie motywów KXGS na C-końcu cząsteczki przez kinazy MARK, PKA lub CaMKII zmniejsza oddziaływanie tau z MT i powoduje jego odłączenie od tubuliny [31]. Tau po odłączeniu od MT łatwiej reaguje z białkami partnerskimi i łatwiej tworzy agregaty. Badania genetycznie modyfikowanych komórek wykazały, że hiperfosforylacja tau może spowodować nie tylko łatwiejszą agregację, ale także zaburzać wiązanie z F-aktyną, gromadzenie się tau w dendrytach oraz ograniczenie jego proteasomalnej degradacji [117]. W synapsach tau tworzy platformę (scaffold) dla kinaz, przez co moduluje ich aktywność. Wykazano, że nagromadzenie się patologicznego tau w dendrytach ułatwia kontakt kinazy Fyn z błoną presynaptyczną i uaktywnia działanie szlaku sygnalizacyjnego NMDA/PSD-95, nasilając ekscytotoksyczność synaptyczną zależną od NMDA oraz toksyczne działanie amyloidu β (A β) [51]. Hiperfosforylacja tau może sprzyjać także interakcjom z innymi białkami, np. z ASN [88] czy PACSIN1 (protein kinase C and casein kinase substrate in neurons protein 1), które redukują zdolność łączenia się tau z MT [67]. Także uraz mózgu i związane z nim obniżenie aktywności fosfatazy alkalicznej oraz nasilenie prozapalnej odpowiedzi immunologicznej mogą powodować dysocjację tau od MT i być przyczyną tauopatii [5, 15]. Coraz częściej zwraca się także uwagę na rolę zespołu metabolicznego w procesie agregacji tau ze względu na związek między fosforylacją tau a szlakiem sygnalizacyjnym receptora insuliny. Zwiększona aktywność GSK3 w insulinooporności może prowadzić do hiperfosforylacji tau [113]. Rolę w indukowaniu tauopatii przypisuje się też aktywacji kinazy mTOR, która jest zaangażowana w wiele ważnych procesów biologicznych, takich jak: wzrost komórek, sygnalizacja komórkowa czy dynamika cytoszkieletu. Badania *in vivo* wykazały, że aktywacja kinazy mTOR może być związana z nadekspresją tau i z jej nieprawidłową fosforylacją [4].

Oprócz hiperfosforylacji tau podlega proteolizie. Jeden z fragmentów tau, powstający po odcięciu regionu powtórzeń tandemowych w domenie C-końcowej, określanej jako tau rdzenia spletków neurofibrilarnych, jest nierozpuszczalny i toksyczny dla neuronów [74]. Inne patologiczne formy tau, które wyizolowano z PHFs pacjentów z AD oraz z innymi dysfunkcjami neurologicznymi powstają w wyniku odcięcia C-końca w miejscu Asp421 przez kaspazę 3 lub w miejscu Asp13 przez kaspazę 6 [25].

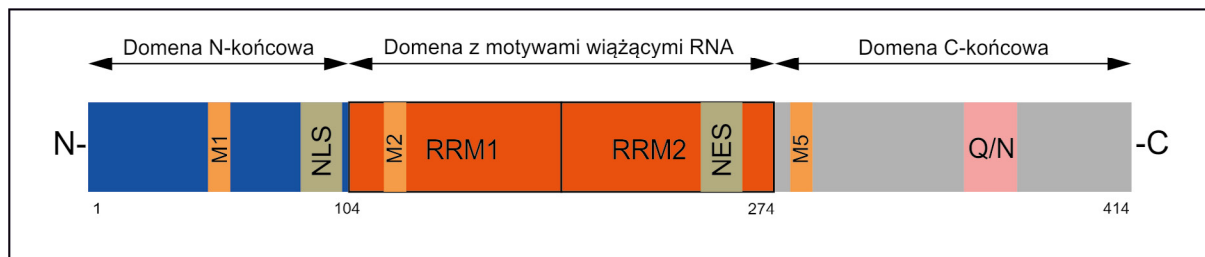
Szeroko dyskutowana jest także zdolność do rozprzestrzeniania się patologicznego tau w mózgu. Jak wykazały doświadczenia, inokulacja mózgu zdrowych myszy patologicznymi formami tau pochodzącymi z mózgow chorych na AD lub z mózgow transgenicznych myszy indukuje rozprzestrzenianie się tau w sposób przypominający rozprzestrzenianie się białek prionowych [18]. Proponowane są także dwa mechanizmy transsynaptycznego przekazywania patologicznego tau. Pierwszy to dyfuzja do przestrzeni synaptycznej wskutek zwiększenia przepuszczalności błony presynaptycznej „zainfekowanego” neuronu lub za pośrednictwem

egzosomów [93]. Drugi mechanizm to wydzielanie tau do płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym 441-aminokwasowe tau jest wykrywane u chorych na AD, jak również u myszy [56].

W pośmiertnie wyznakowanych mózgach chorych na AD wykazano, że w neurytach zajętych przez NFT, oprócz hiperfosforylowanych filamentów tau, występują złogi A β . Podczas gdy agregaty tau powstają wewnątrzkomórkowo, A β odkłada się przede wszystkim zewnątrzkomórkowo i tworzy patogenne blaszki amyloidowe. Peptydy amyloidowe powstają przez fragmentację białka prekursorowego amyloidu (APP). W wyniku działania β -sekreazy pojawia się β CTF (β -C-terminal fragment), który następnie ulega fragmentacji do A β s przez γ -sekreazę [119]. Do amyloidogenezы mogą prowadzić zarówno mutacje genów APP oraz preseniliny-1 i -2 (PSEN1 i PSEN2) [34], jak i inne procesy patologiczne w mózgu, m.in. uruchomienie odpowiedzi immunologicznej mikrogleju i astrocytów przez patogeny i urazy [72], niedokrwienie lub stres oksydacyjny [91]. Najsilniejsze właściwości tworzenia patologicznych spletków oraz najbardziej toksyczne działanie na neurony mają hydrofobowe peptydy A β 42 i A β 40. Ich agregaty uruchamiają różne procesy prowadzące do dysfunkcji i śmierci neuronów, w tym zaburzenie gospodarki wapniowej, aktywację apoptozy, załamanie bioenergetyki mitochondriów oraz zmiany szlaków sygnałowych i maszynierii biochemicznej [59]. Agregaty oligomerów A β 42 i A β 40 mogą również powodować hiperfosforylację tau przez aktywację kinaz MAPK, GSK-3 β oraz Fyn [120]. Badania *in vitro* oraz na transgenicznym modelu zwierzęcym jednoznacznie potwierdziły, że neurotoksyczność A β jest ściśle zależna od obecności hiperfosforylowanego tau [3]. Ittner i wsp. [50] wysunęli nawet hipotezę „osi tau”, w której stwierdzają, że krytycznym punktem toksycznego działania A β na neurony jest gromadzenie się patologicznego tau w dendrytach.

Każdy z opisanych procesów może być przyczyną modyfikacji w strukturze tau, które zaburzą dynamiczne zmiany konformacyjne podczas łączenia się tau z MT, zakłócając dystrybucję transportowanych organelli, pęcherzyków i białek, a to może hamować procesy plastyczności neuronów. Główną komponentą spletków neurofibrilarnych powodujących zaburzenia neurologiczne jest hiperfosforylowane tau w regionie bogatym w prolinę. Ta patologiczna forma tau znajduje się również w neuronach z prawidłowo funkcjonującymi MT oraz u starszych ludzi, u których nie powoduje deficytu neurologicznego przez dekadę [1]. Szczegóły mechanizmów, które prowadzą do tworzenia nierozpuszczalnych agregatów tau oraz degeneracji neuronów pod ich wpływem nie są wyjaśnione, choć tauopatie są wykrywane w licznych schorzeniach neurologicznych. Dlatego poszukiwania strategii terapeutycznych mających na celu zmniejszenie toksyczności tau lub przywrócenie fizjologicznego działania MT rozwijane są wielokierunkowo. Są to:

- (1) redukcja tau przez zastosowanie nonsensownych oligonukleotydów, miRNA, siRNA i inhibitorów transkrypcji;
- (2) hamowanie hiperfosforylacji przez ograniczenie aktywności kinaz lub zwiększenie aktywności fosfataz, z tym że



Ryc. 3. Organizacja cząsteczki TDP-43, schemat pierwszorzędowej struktury białka TDP-43. Białko zawiera trzy domeny. W N-końcu znajdują się dwa motywy: lokalizacji mitochondriów 1 (M1) oraz lokalizacji jądrowej (NLS). Środkową część zajmuje domena, w której się znajdują dwa motywy wiążące RNA (RRM1 i RRM2) oraz sygnał eksportu z jądra (NES). C-końcowa domena ma budowę podobną do białek prionowych i może ulegać amyloidogenezie. W domenie tej znajduje się także motyw lokalizacji mitochondriów 5 (M5) oraz sekwencja bogata w glutaminę i asparaginę (Q/N)

ingerencja w działanie fosfataz jest dużo trudniejsza, ponieważ nie mają one takiej jak kinazy, swoistości substratowej;

(3) poszukiwanie cząsteczek stabilizujących MT;

(4) zwiększenie aktywności systemu degradacji białek, żeby podwyższyć efektywność usuwania patologicznego tau;

(5) poszukiwanie tau-specyficznych przeciwciał do blokowania patologicznych form tau w neuronach.

TDP-43: BUDOWA I FUNKCJA

TDP-43 jest wielofunkcyjnym białkiem obecnym we wszystkich rodzajach komórek, które zostało po raz pierwszy zidentyfikowane jako czynnik hamujący transkrypcję genu HIV [80]. Następne lata przyniosły doniesienia o udziale TDP-43 w regulacji transkrypcji wielu genów, a także w alternatywnym splicingu mRNA Cdk6, ApoA-II i CFTR [7]. W 2006 r. TDP-43 zidentyfikowano jako główny składnik nierozpuszczalnych, ubikwitynowanych inkluzji w mózgu pacjentów chorych na FTLD [78].

TDP-43 jest zbudowane z 414 aminokwasów i w natywnej postaci występuje w równowadze dwóch konfiguracji monomeru i dimeru. Cząsteczkę TDP-43 tworzą trzy funkcjonalne domeny. Pierwsza to domena N-końcowa (NTD), w której umiejscowiony jest przewidywany region lokalizacji mitochondriów 1 (M1) [33]. W warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że NTD jest niezbędna do tworzenia dimerów i zorganizowanych oligomerów TDP-43. Badania wiązania NTD z sekwencjami DNA i RNA wskazują, że domena ta decyduje o specyficzności i stabilności wiązania z kwasami nukleinowymi [54]. Środkową część cząsteczki TDP-43 zajmuje tandem konserwatywnych motywów wiążących RNA (RRM1 i RRM2) oraz region lokalizacji mitochondriów 2 (M2). Między NTD a regionem RRM1 znajduje się motyw sygnalizacji jądrowej (NLS) rozpoznawany przez importynę- α [84]. Oba motywy RRM rozpoznają dwuzasadowe sekwencje (TG)/(UG) w kwasach nukleinowych [33]. Region RRM1 jest wystarczający do prawidłowego wiązania z dwuzasadowymi powtórzeniami, jak i z innymi sekwencjami w kwasach nukleinowych. Natomiast RRM2 ma nietypową strukturę, która bierze udział w przekształcaniu form rozpuszczalnych białka we włókna amyloidowe. Ingerencja

w strukturę cząsteczki w tym regionie powoduje akumulację TDP-43 w cytoplazmie i tworzenie nierozpuszczalnych agregatów oraz prowadzi do utraty jego zdolności wiązania z RNA [32]. W regionie RRM2 znaleziono motyw eksportu z jądra (NES). Jednak najnowsze badania przez ingerencję genetyczną w tym regionie nie potwierdziły udziału motywu NES w eksporcie TDP-43 z jądra, natomiast wykazały bierną dyfuzję TDP-43 z jądra [84]. Stąd przypuszczenie, że dimery TDP-43 wiążą się z kwasami nukleinowymi w jądrze, a monomery mogą dyfundować do cytoplazmy. Trzecia domena C-końcowa zawiera region lokalizacji mitochondriów 5 (M5), sekwencję niepolarnych aminokwasów glutamina/asparagina (Q/N) o właściwościach prionopodobnych oraz C-końiec bogaty w glicynę [87]. Ta domena TDP-43 łatwo przybiera patologiczną konformację o strukturze β -karkty [54], ponadto jest miejscem interakcji z wieloma partnerskimi czynnikami splicingowymi [7]. Z tego powodu karboksylowy koniec TDP-43 może się przyczyniać do tworzenia agregatów białka, choć sugeruje się również, że do amyloidogenezy TDP-43 potrzebne jest współdziałanie domeny C-końcowej z regionem RRM2 [107]. Ponadto większość mutacji genu kodującego TDP-43 powodujących degenerację neuronów ruchowych, jest umiejscowiona właśnie w domenie C-końcowej [83]. Funkcjonalną organizację cząsteczki TDP-43 przedstawia ryc. 3.

Białko TDP-43 należy do czynników splicingowych z rodziny heterogennych rybonukleoprotein (hnRNP) i bierze udział zarówno w konstytutywnym, jak i w alternatywnym składaniu pre-mRNA. W warunkach fizjologicznych TDP-43 jest rozmieszczone punktowo głównie w jądrze komórkowym [78]. Jednak ze względu na możliwość jego translokacji w komórce jest kolokalizowany z retikulum endoplazmatycznym [7] i mitochondriami, przy czym był wykryty zarówno w matriks, jak i przestrzeni międzymbłonowej mitochondriów [92]. TDP-43 razem z wieloma innymi czynnikami splicingowymi tworzy w jądrze spliceosomy. W wyniku konkurencyjnego wiązania czynników splicingowych typu SRE działających w *cis* oraz czynników działających w *trans*, np. hnRNP i białek SR, z sekwencjami splicingu obecnymi w intronach i w eksonach genów, powstaje konstytutywny albo alternatywny transkrypt genu. TDP-43 wiąże się głównie z sekwencjami wyciszającymi i hamuje składanie pre-mRNA. TDP-43 uczestniczy nie tylko w podstawowych procesach splicingu RNA, ale także

w translacji, w transporcie i stabilizacji mRNA oraz w procesie tworzenia long non-coding RNA (lncRNA) i miRNA. Po związaniu się TDP-43 z cząsteczkami RNA powstają granule rybonukleoproteinowe, w których mRNA jest transportowane wzdłuż mikrotubul z ciała neuronów do zakończeń aksonów. Związanie się TDP-43 z mRNA modyfikuje także czas półtrwania kwasu rybonukleinowego. Zastosowanie techniki CLIP-seq wykazało, że TDP-43 wiąże się z około 30% całego transkryptomu w komórce [86].

GENETYCZNE PRZYZYNY PROTEINOPATII TDP-43

Gen *TARDBP* kodujący TDP-43 wykazuje konserwatywną strukturę, poczynając od muszek owocowych (*Drosophila* sp.) na człowieku skończywszy. Umiejscowiony jest w chromosomie 1 (1p36.22), zawiera 7 eksonów oraz gatunkowo zmienną liczbę intronów. Białko TDP-43 powstaje w wyniku translacji eksonów 2-6. Zidentyfikowano około 50 mutacji *TARDBP*, które występują zarówno w rodzinnej (4-5% przypadków), jak i w sporadycznej postaci ALS (około 1%) [49]. Mutacje *TARDBP* są w rzadkich przypadkach znajdowane także w demencji czołowo-skroniowej określanej jako podtyp FTLD z chorobą neuronu ruchowego (FTLD-TDP) [87]. Znalezione mutacje są umiejscowione w eksonie 6 kodującym C-kończącą domenę białka [83], z wyjątkiem mutacji D169G w eksonie 4, która dotyczy regionu RRM1 oraz mutacji A90V znalezionej w NTD [16]. Badania genetyczne potwierdziły ścisły związek między proteinopatią TDP-43 a degeneracją neuronów ruchowych. Najczęstszą mutacją w rodzinnej i sporadycznej ALS jest zamiana alaniny na treoninę (A382T) lub glicyny na cysteinę (G348C) [83]. Mutacje zmiany sensu w eksonie 6 wywołują zmiany aminokwasów w pozycjach od 267 do 393 w C-końcowej domenie TDP-43, która również jest miejscem licznych potranslacyjnych modyfikacji. W dziewięciu mutacjach, w których reszty glicyny zostały zastąpione przez serynę lub treoninę, zwiększa się znacząco hiperfosforylacja TDP-43 [83]. Trzy inne mutacje zmiany sensu: S379C, S379P i S393L, prowadzą do likwidacji miejsc fosforylacji TDP-43 [57], a to może być przyczyną zaburzeń translokacji TDP-43 w początkowym stadium ALS lub w progresji tej choroby. W najnowszym doniesieniu opisano mutację S379A u pacjenta z ALS o późnym początku i gwałtownym przebiegu [97]. Inne mutacje *TARDBP* powodują tworzenie nowych miejsc ubikwitinacji (Q331K i N345K) lub przyspieszają spontaniczną agregację TDP-43 przez tworzenie wiązań dwusiarczkowych (G348C i S379C) [63]. Mutacja D169G w RRM1 zwiększa podatność TDP-43 na proteolizę przez kaspazę 3 i tworzenie patogennych fragmentów białka [16]. Natomiast TDP-43 z mutacjami A315T, G348C, A382T wykazuje dużą toksyczność dla neuronów [83].

SPORADYCZNE PRZYZYNY PROTEINOPATII TDP-43

Neuropatologia wywołana przez TDP-43 dotyczy przede wszystkim zaburzenia dystrybucji tego białka w komórce. Nadmierne gromadzenie się TDP-43 w cytoplazmie powoduje tworzenie dysfunkcyjnych kompleksów splicingowych w jądrze oraz powstawanie wadliwych transkryptów. Taki mechanizm wskazano jako przyczynę dystrofii neuronów

ruchowych różnych fenotypów ALS, a także części przypadków FTLD [45]. U pacjentów z tymi chorobami znajdują się ubikwitynowane, fosforylowane agregaty TDP-43 oraz C-końcowe fragmenty tego białka (25 i 35 kDa). Białko TDP-43 podlega znacznej liczbie potranslacyjnych modyfikacji, w większości tworzących patologiczne formy tego białka. Skutki części tych modyfikacji zostały potwierdzone jedynie na modelowych cząsteczkach TDP-43. Jako pierwszą odkryto patologiczną ubikwitynację TDP-43 [78]. Komputerowa analiza struktury cząsteczki wykazała, że ubikwitynacja Lys263 redukuje wiązanie TDP-43 z RNA. Dysfunkcja i nabycie przez cząsteczkę TDP-43 agregacyjnych właściwości może nastąpić również w wyniku oksydacji reszt cysteinowych, zwłaszcza Cys173, Cys175, Cys198 i Cys244 [33]. Wadliwe działanie TDP-43 w składaniu RNA, nieprawidłowe współdziałanie z cytoszkieletem i wiele innych nieprawidłowych interakcji TDP-43 z białkami stwierdzono po acetylacji reszt lizyny [19], a ubikwitynacja Lys181 krytycznie destabilizuje cząsteczkę [43]. Patologiczne właściwości wykazuje także sumoilowana forma TDP-43. Najprawdopodobniej w wyniku tej modyfikacji nie działa sygnał NLS, TDP-43 nie przechodzi do jądra i gromadzi się w cytoplazmie.

Inną patologiczną modyfikacją rybonukleoproteiny TDP-43 jest nieprawidłowa fosforylacja. U chorych na ALS i FTLD w C-końcowej domenie białka są znajdowane fosforylowane reszty S403-404 oraz S409-410 [77]. Jednak badania właściwości ufosforylowanego TDP-43 nie rozstrzygnęły, jakie patologiczne zmiany następują w strukturze cząsteczki w wyniku tych fosforylacji. C-kończąca domena TDP-43 wraz z tandemem RRM1/RRM2 może wiązać jony cynku, destabilizując cząsteczkę, sprzyjając jej agregacji i tworzeniu amyloidowych form [38]. W przypadku kompleksu TDP-43 z cynkiem i dla fosforylowanych form TDP-43 nie potwierdzono jeszcze ich znaczenia w neuropatologii, choć wyniki uzyskane *in vitro* potwierdzają proteinopatię TDP-43. Inne patologiczne formy TDP-43, o masie 25 kDa (TDP-25) i 35 kDa (TDP-35) powstają w wyniku proteolizy białka z udziałem kaspaz [9]. W obu tych fragmentach brakuje domeny NTD. W TDP-25 usunięty jest region NLS i większa część RRM1. W TDP-35 przerwany jest także motyw NLS, a to uniemożliwia translokację TDP-43 do jądra i białko zostaje uwięzione w cytoplazmie.

W cytoplazmie, TDP-43 wchodzi w skład kompleksów białko-nukleinowych tzw. granул stresu. Ich rolą jest zahamowanie translacji podczas niekorzystnych warunków w komórce, podczas stresu oksydacyjnego, retikularnego i mitochondrialnego. Nieprawidłowa budowa TDP-43 oraz innych białek wiążących RNA (FUS, Atx2, TIA1) zwiększa nie tylko właściwości agregacyjne tych białek, ale także tworzenie białko-nukleinowych granул stresu, bez udziału stresu komórkowego. Wtedy translacja RNA jest blokowana [89]. Inną przyczyną degeneracji neuronów może być zmniejszenie ilości białka przeżycia neuronów ruchowych (SMN), które tworzy w jądrach struktury nazywane coiled bodies. Jedną z hipotez zakłada, że przy obniżonej zawartości TDP-43 w jądrze zmniejsza się ilość coiled bodies i zostaje zaburzone działanie SMN

w neuronach [103]. Przyczyną dysfunkcji neuronów ruchowych o długich aksonach, może być także zaburzenie przez patologiczne formy TDP-43 transportu mRNA białek, takich jak: VEGFA/GRN, NLF, aktyna czy CAMKII, z ciała neuronu do zakończenia aksonu.

Fosforylowane formy TDP-43 połączone z mitochondriami są wykrywane w neuronach i fibroblastach pacjentów z ALS i FTD, co może sugerować zmiany czynności mitochondriów i być przyczyną neuropatologii. U chorych m.in. na ALS i AD z proteinopatią TDP-43 mitochondria mają nieprawidłową budowę, są pofragmentowane, a w komórkowych modelach proteinopatii TDP-43 potencjał mitochondrialny oraz aktywność kompleksu I łańcucha oddechowego są obniżone [68]. Jednak dotychczas nie wyjaśniono dokładnie mechanizmów działania patologicznych form TDP-43 na czynność mitochondriów i ich udziału w procesach neurodegeneracji chociaż wiadomo, że patologiczne formy ASN, tau oraz oligomery A β upośledzają czynność mitochondriów. Być może w procesach neurodegeneracji istnieje konwergencja działania różnych patologicznych białek na bioenergetykę i inne funkcje mitochondriów.

Tak jak w innych proteinopatiach, wiele czynników może trwale destabilizować cząsteczkę TDP-43 i powodować tworzenie nierozpuszczalnych agregatów oraz łączenie tych form z organellami, przyczyniając się do zaburzeń funkcji retikulum endoplazmatycznego i mitochondriów. Bezpośrednie przyczyny destabilizujące białko i wyzwalające jego agregację nie zostały jednoznacznie określone, ale wiadomo, że niekontrolowana agregacja TDP-43 i jego nieprawidłowe rozmieszczenie w komórce nerwowej są przyczyną obumierania neuronów, zwłaszcza ruchowych. Trwają intensywne badania funkcjonalnych zmian zmutowanych białek TDP-43 i poszukiwanie mechanizmów odpowiedzialnych za neuropatologię TDP-43 u pacjentów z chorobami neuronów ruchowych i zespołami otępiennymi, u których nie stwierdza się mutacji genu *TARDBP*.

PODSUMOWANIE

Najczęściej diagnozowaną chorobą otępienną jest AD, natomiast 5-15% przypadków zespołów otępiennych to heterogenna fenotypowo FTD, w której dochodzi do jednostronnej lub dwustronnej degeneracji płatów czołowych i skroniowych. Najczęstszą przyczyną zespołów otępiennych są tauopatie, w których zanikają zdolności poznawcze, zapamiętywania oraz dochodzi do zmian osobowości. Z punktu widzenia neuropatologii można wyróżnić tauopatie pierwotne, gdy w komórkach nerwowych odkładane są jedynie helikalne filamenty lub splątki tau (PSP, CBD, PiD oraz FTDP-17) oraz tauopatie mieszane, w których razem z agregatami tau występują depozyty amyloidu A β (AD) lub ziarna argentofilne. Proteinopatia TDP-43 występuje w różnych fenotypach ALS, a także w zespołach otępiennych FTLD połączonych z dystrofią neuronów ruchowych (FTLD-TDP), w których zmodyfikowane białko agreguje w cytoplazmie neuronów, powodując ich dystrofię. W synukleinopatii dochodzi do agregacji w neuronach różnych form konformacyjnych ASN, nazywanych razem

oligomerami i do tworzenia ciał Lewy'ego. Agregaty ASN powodują dystrofię głównie neuronów układu pozapiramidowego (PD, MSA), ale są także znajdowane w splotach nerwowych jelit i w neuronach przedzwojowych układu współczulnego. Powstanie ciał Lewy'ego w neuronach korowych wywołuje zespół otępienny (DLB), w którym objawy demencji wyprzedzają pojawienie się objawów choroby Parkinsona w przeciągu roku lub demencja pojawia się równocześnie z objawami parkinsonizmu. Warto jednak podkreślić, że agregaty patologicznych białek są znajdowane pośmiertnie w wielu strukturach układu nerwowego u ludzi po 65 roku życia bez patologicznych objawów neurologicznych.

Sporadyczne (idiopatyczne) choroby układu nerwowego stanowią 90-95% przypadków chorób neurodegeneracyjnych i są spowodowane destabilizacją cząsteczek ASN, tau lub TDP-43, w których może brać udział wiele różnorodnych czynników. Należą do nich infekcje, niedotlenienie i urazy mózgu, które uruchamiają nieswoistą obronę immunologiczną aktywując mikroglej i astrocycy. W zależności od rodzaju czynnika następuje zmiana ekspresji różnych genów, nasila się sekrecja cytokin prozapalnych (IL-1 β , TNF- α , C3), chemokin (CCL3, CCL5) oraz innych białek (TIMP), aktywując obwodowe komórki immunologiczne. Zmienione sygnały chemiczne pochodzące z komórek glejowych „obsługujących” neurony, prowadzą do zmian ekspresji mRNA białek, nieprawidłowego docelowego umiejscowienia biomolekuł i dystrybucji organelli w komórkach. W neuronach dochodzi do zaburzenia procesów energetycznych i czynności mitochondriów, powodując najpierw wystąpienie stresu oksydacyjnego, a w końcowej fazie uruchomienie procesu apoptozy. Do etiologicznych czynników sporadycznych zespołów otępiennych i różnych wariantów chorób pozapiramidowych, zalicza się także szkodliwe zanieczyszczenia środowiskowe. Są to metale ciężkie, trwałe zanieczyszczenia organiczne (dioksyny, polichlorowane bifenyle i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne), które dostają się do organizmu wraz z pyłem atmosferycznym oraz chemiczne zanieczyszczenia środkami ochrony roślin (herbicydy, insektycydy) żywności i wody pitnej. Oprócz zdefiniowanych czynników etiologicznych, za częste pojawianie się sporadycznych proteinopatii u osób starszych odpowiadają postępujące z wiekiem obniżenie efektywności działania enzymatycznej maszyneryi genetycznej i biochemicznej, współistniejące choroby przewlekłe, a także długotrwałe przyjmowanie leków.

Kilkanaście procent przypadków zespołów otępiennych i zaburzeń czynności układu pozapiramidowego wynika z przyczyn genetycznych, które prowadzą do ekspresji białek różniących się właściwościami od białek natywnych. Bezpośrednią przyczyną omówionych proteinopatii są mutacje genów *SNCA*, *MAPT*, *TARDBP* kodujących odpowiednio ASN, tau oraz TDP-43, a także sąsiadujących z nimi genów np. *PGRN*. Do powstania proteinopatii może prowadzić również nadekspresja tych genów, alternatywny splicing mRNA oraz potranslacyjne modyfikacje białek, przede wszystkim hiperfosforylacja i ubiquitynacja. Powstają

białka o zmienionej strukturze oraz nasilonej skłonności do agregacji. Jeśli patologiczne białka nie zostaną sprawnie usunięte przez system proteasomów, dochodzi do tworzenia nierozpuszczalnych fibryli, które odkładają się w postaci inkluzji, ciałek, złogów, blaszek, zawierających także inne toksyczne białka, takie jak peptydy amyloidowe β . Najbardziej zróżnicowanym pod względem genetycznym, patomorfologicznym i klinicznym zespołem otępiennym jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący rodzinna postać FTDP. U 15–20% chorych na FTD mutacje genów *MAPT*, *GRN* w chromosomie 17 (FTDP-17) współistnieją z parkinsonizmem, a u 18–30% chorych współwystępuje ekspansja 6-nukleotydowych powtórzeń w genie *C9orf72* w chromosomie 9, powodująca dystrofię neuronów ruchowych lub ALS. Przyczyną dziedziczonych zespołów otępiennych, rozpoznawanych we wczesnym wieku, są także mutacje genów *TARDBP* i *FUS*, które występują w 3–6% przypadków FTD. Dlatego w przebiegu otępienia czołowo-skroniowego wyróżnia się wiele wariantów klinicznych tej choroby. Towarzyszą mu parkinsonizm, degeneracja motoneuronów, zmiana

osobowości i zachowania (wariant behawioralny, bvFTD), zaburzenia motoryczne mowy (apraksja i dyszartria) oraz składni zdań, określane jako językowy wariant FTD (nfvPPA).

Wobec różnorodności fenotypów zespołów otępiennych i zaburzeń motorycznych, jednoczesne poznanie skutków zmian genetycznych i molekularnych przyczyn proteopatii, połączone z diagnostyką kliniczną i patomorfologiczną, może doprowadzić do trafniejszego i szybszego diagnozowania chorób neurodegeneracyjnych, ale przede wszystkim do opracowania celowanych terapii zwalniających lub wręcz hamujących postęp tych chorób, które dewastują życie osób w starszym wieku i są przyczyną ich wcześniejszej śmierci.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują Pani dr Barbarze Dziedzic za pomoc w przygotowaniu manuskryptu oraz Panu Lesławowi Miśkiewiczowi za wykonanie rycin.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abner E.L., Kryscio R.J., Schmitt F.A., Santacruz K.S., Jicha G.A., Lin Y., Neltner J.M., Smith C.D., Van Eldik L.J., Nelson P.T.: "End-stage" neurofibrillary tangle pathology in preclinical Alzheimer's disease: Fact or fiction? *J. Alzheimers Dis.*, 2011; 25: 445–453
- [2] Ahmed T., Van der Jeugd A., Blum D., Galas M.C., D'Hooge R., Buee L., Balschun D.: Cognition and hippocampal synaptic plasticity in mice with a homozygous tau deletion. *Neurobiol. Aging*, 2014; 35: 2474–2478
- [3] Amadoro G., Corsetti V., Ciotti M.T., Florenzano F., Capsoni S., Amato G., Calissano P.: Endogenous A β causes cell death via early tau hyperphosphorylation. *Neurobiol. Aging*, 2011; 32: 969–990
- [4] An W.L., Cowburn R.F., Li L., Braak H., Alafuzoff I., Iqbal K., Iqbal I.G., Winblad B., Pei J.J.: Up-regulation of phosphorylated/activated p70 S6 kinase and its relationship to neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.*, 2003; 163: 591–607
- [5] Arun P., Oguntayo S., Albert S.V., Gist I., Wang Y., Nambiar M.P., Long J.B.: Acute decrease in alkaline phosphatase after brain injury: A potential mechanism for tauopathy. *Neurosci. Lett.*, 2015; 609: 152–158
- [6] Avila J., Jiménez J.S., Sayas C.L., Bolós M., Zabala J.C., Rivas G., Hernández F.: Tau structures. *Front. Aging Neurosci.*, 2016; 8: 262
- [7] Ayala Y.M., Zago P., D'Ambrogio A., Xu Y.F., Petrucelli L., Buratti E., Baralle F.E.: Structural determinants of the cellular localization and shuttling of TDP-43. *J. Cell Sci.*, 2008; 121: 3778–3785
- [8] Bartels T., Choi J.G., Selkoe D.J.: α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature*, 2011; 477: 107–110
- [9] Berning B.A., Walker A.K.: The pathobiology of TDP-43 C-terminal fragments in ALS and FTLD. *Front. Neurosci.*, 2019; 13: 335
- [10] Brandt R., Léger J., Lee G.: Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. *J. Cell Biol.*, 1995; 131: 1327–1340
- [11] Burré J., Sharma M., Südhof T.C.: α -Synuclein assembles into higher-order multimers upon membrane binding to promote SNARE complex formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014; 111: E4274–E4283
- [12] Bussell R.Jr., Eliezer D.: Effects of Parkinson's disease-linked mutations on the structure of lipid-associated α -synuclein. *Biochemistry*, 2004; 43: 4810–4818
- [13] Chartier-Harlin M.C., Kachergus J., Roumier C., Mouroux V., Douay X., Lincoln S., Levecque C., Larvor L., Andrieux J., Hulihan M., Waucquier N., Defebvre L., Amouyel P., Farrer M., Destée A.: α -Synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet*, 2004; 364: 1167–1169
- [14] Chen R.H., Wislet-Gendebien S., Samuel F., Visanji N.P., Zhang G., Marsilio D., Langman T., Fraser P.E., Tandon A.: α -Synuclein membrane association is regulated by the Rab3a recycling machinery and presynaptic activity. *J. Biol. Chem.*, 2013; 288: 7438–7449
- [15] Cherry J.D., Tripodis Y., Alvarez V.E., Huber B., Kiernan P.T., Daneshvar D.H., Mez J., Montenegro P.H., Solomon T.M., Alosco M.L., Stern R.A., McKee A.C., Stein T.D.: Microglial neuroinflammation contributes to tau accumulation in chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol. Commun.*, 2016; 4: 112
- [16] Chiang C.H., Grauffel C., Wu L.S., Kuo P.H., Doudeva L.G., Lim C., Shen C.K., Yuan H.S.: Structural analysis of disease-related TDP-43 D169G mutation: Linking enhanced stability and caspase cleavage efficiency to protein accumulation. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 21581
- [17] Choi B.K., Choi M.G., Kim J.Y., Yang Y., Lai Y., Kweon D.H., Lee N.K., Shin Y.K.: Large α -synuclein oligomers inhibit neuronal SNARE-mediated vesicle docking. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013; 110: 4087–4092
- [18] Clavaguera F., Bolmont T., Crowther R.A., Abramowski D., Frank S., Probst A., Fraser G., Stalder A.K., Beibel M., Staufenbiel M., Jucker M., Goedert M., Tolnay M.: Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat. Cell Biol.*, 2009; 11: 909–913
- [19] Cohen T.J., Hwang A.W., Restrepo C.R., Yuan C.X., Trojanowski J.Q., Lee V.M.: An acetylation switch controls TDP-43 function and aggregation propensity. *Nat. Commun.*, 2015; 6: 5845
- [20] Conway K.A., Harper J.D., Lansbury P.T.: Accelerated in vitro fibril formation by a mutant α -synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nat. Med.*, 1998; 4: 1318–1320

- [21] Coskuner O., Wise-Scira O.: Structures and free energy landscapes of the A53T mutant-type α -synuclein protein and impact of A53T mutation on the structures of the wild-type α -synuclein protein with dynamics. *ACS Chem. Neurosci.*, 2013; 4: 1101–1113
- [22] Dawson H.N., Ferreira A., Eyster M.V., Ghoshal N., Binder L.I., Vitek M.P.: Inhibition of neuronal maturation in primary hippocampal neurons from tau deficient mice. *J. Cell Sci.*, 2001; 114: 1179–1187
- [23] Dayanandan R., Van Slegtenhorst M., Mack T.G., Ko L., Yen S.H., Leroy K., Brion J.P., Anderton B.H., Hutton M., Lovestone S.: Mutations in tau reduce its microtubule binding properties in intact cells and affect its phosphorylation. *FEBS Lett.*, 1999; 446: 228–232
- [24] Dementia. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (17.04.2020)
- [25] Derisbourg M., Leghay C., Chiappetta G., Fernandez-Gomez F.J., Laurent C., Demeyer D., Carrier S., Buée-Scherrer V., Blum D., Vinh J., Sergeant N., Verdier Y., Buée L., Hamdane M.: Role of the Tau N-terminal region in microtubule stabilization revealed by new endogenous truncated forms. *Sci. Rep.*, 2015; 5: 9659
- [26] Derkinderen P., Scales T.M., Hanger D.P., Leung K.Y., Byers H.L., Ward M.A., Lenz C., Price C., Bird I.N., Perera T., Kellie S., Williamson R., Noble W., Van Etten R.A., Leroy K. i wsp.: Tyrosine 394 is phosphorylated in Alzheimer's paired helical filament tau and in fetal tau with c-Abl as the candidate tyrosine kinase. *J. Neurosci.*, 2005; 25: 6584–6593
- [27] Dixit R., Ross J.L., Goldman Y.E., Holzbaur E.L.: Differential regulation of dynein and kinesin motor proteins by tau. *Science*, 2008; 319: 1086–1089
- [28] Doherty C.P.A., Ułamec S.M., Maya-Martinez R., Good S.C., Makepeace J., Khan G.N., van Oosten-Hawle P., Radford S.E., Brockwell D.J.: A short motif in the N-terminal region of α -synuclein is critical for both aggregation and function. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2020; 27: 249–259
- [29] Dugger B.N., Dickson D.W.: Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2017; 9: a028035
- [30] Fares M.B., Ait-Bouziad N., Dikiy I., Mbefo M.K., Jovičić A., Kiely A., Holton J.L., Lee S.J., Gitler A.D., Eliezer D., Lashuel H.A.: The novel Parkinson's disease linked mutation G51D attenuates in vitro aggregation and membrane binding of α -synuclein, and enhances its secretion and nuclear localization in cells. *Hum. Mol. Genet.*, 2014; 23: 4491–4509
- [31] Fischer D., Mukrasch M.D., Biernat J., Bibow S., Blackledge M., Griesinger C., Mandelkow E., Zweckstetter M.: Conformational changes specific for pseudophosphorylation at serine 262 selectively impair binding of tau to microtubules. *Biochemistry*, 2009; 48: 10047–10055
- [32] Flores B.N., Li X., Malik A.M., Martinez J., Beg A.A., Barmada S.J.: An intramolecular salt bridge linking TDP43 RNA binding, protein stability, and TDP43-dependent neurodegeneration. *Cell. Rep.*, 2019; 27: 1133–1150.e8
- [33] François-Moutal L., Perez-Miller S., Scott D.D., Miranda V.G., Mol-lasalehi N., Khanna M.: Structural insights into TDP-43 and effects of post-translational modifications. *Front. Mol. Neurosci.*, 2019; 12: 301
- [34] Fraser P.E., Yang D.S., Yu G., Lévesque L., Nishimura M., Arawaka S., Serpell L.C., Rogaeva E., St George-Hyslop P.: Presenilin structure, function and role in Alzheimer disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000; 1502: 1–15
- [35] Frenkel-Pinter M., Stempler S., Tal-Mazaki S., Losev Y., Singh-Anand A., Escobar-Álvarez D., Lezmy J., Gazit E., Ruppén E., Segal D.: Altered protein glycosylation predicts Alzheimer's disease and modulates its pathology in disease model *Drosophila*. *Neurobiol. Aging*, 2017; 56: 159–171
- [36] Fusco G., Chen S.W., Williamson P.T.F., Cascella R., Perni M., Jarvis J.A., Cecchi C., Vendruscolo M., Chiti F., Cremades N., Ying L., Dobson C.M., De Simone A.: Structural basis of membrane disruption and cellular toxicity by α -synuclein oligomers. *Science*, 2017; 358: 1440–1443
- [37] Gámez-Valero A., Beyer K.: Alternative Splicing of alpha- and beta-synuclein genes plays differential roles in synucleinopathies. *Genes*, 2018; 9: 63
- [38] Garnier C., Devred F., Byrne D., Puppo R., Roman A.Y., Malesinski S., Golovin A.V., Lebrun R., Ninkina N.N., Tsvetkov P.O.: Zinc binding to RNA recognition motif of TDP-43 induces the formation of amyloid-like aggregates. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 6812
- [39] Gauthier-Kemper A., Suárez Alonso M., Sündermann F., Niewidok B., Fernandez M.P., Bakota L., Heinisch J.J., Brandt R.: Annexins A2 and A6 interact with the extreme N terminus of tau and thereby contribute to tau's axonal localization. *J. Biol. Chem.*, 2018; 293: 8065–8076
- [40] Gong C.X., Singh T.J., Grundke-Iqbal I., Iqbal K.: Phosphoprotein phosphatase activities in Alzheimer disease brain. *J. Neurochem.*, 1993; 61: 921–927
- [41] Götz J., Probst A., Spillantini M.G., Schäfer T., Jakes R., Bürki K., Goedert M.: Somatodendritic localization and hyperphosphorylation of tau protein in transgenic mice expressing the longest human brain tau isoform. *EMBO J.*, 1995; 14: 1304–1313
- [42] Gómez-Santos C., Ferrer I., Reiriz J., Viñals F., Barrachina M., Ambrosio S.: MPP+ increases alpha-synuclein expression and ERK/MAP-kinase phosphorylation in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Brain Res.*, 2002; 935: 32–39
- [43] Hans F., Eckert M., von Zweyendorf F., Gloeckner C.J., Kahle P.J.: Identification and characterization of ubiquitylation sites in TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43). *J. Biol. Chem.*, 2018; 293: 16083–16099
- [44] Hecklen-Klein A., Ginzburg I.: Tau promoter confers neuronal specificity and binds Sp1 and AP-2. *J. Neurochem.*, 2000; 75: 1408–1418
- [45] Highley J.R., Kirby J., Jansweijer J.A., Webb P.S., Hewamadduma C.A., Heath P.R., Higginbottom A., Raman R., Ferraiuolo L., Cooper-Knock J., McDermott C.J., Wharton S.B., Shaw P.J., Ince P.G.: Loss of nuclear TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) causes altered expression of splicing machinery and widespread dysregulation of RNA splicing in motor neurones. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2014; 40: 670–685
- [46] Hirokawa N., Shiomura Y., Okabe S.: Tau proteins: the molecular structure and mode of binding on microtubules. *J. Cell Biol.*, 1988; 107: 1449–1459
- [47] Hosokawa M., Kondo H., Serrano G.E., Beach T.G., Robinson A.C., Mann D.M., Akiyama H., Hasegawa M., Arai T.: Accumulation of multiple neurodegenerative disease-related proteins in familial frontotemporal lobar degeneration associated with granulin mutation. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 1513
- [48] Huin V., Buée L., Behal H., Labreuche J., Sablonnière B., Dhaenens C.M.: Alternative promoter usage generates novel shorter MAPT mRNA transcripts in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy brains. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 12589
- [49] Iguchi Y., Katsuno M., Ikenaka K., Ishigaki S., Sobue G.: Amyotrophic lateral sclerosis: An update on recent genetic insights. *J. Neurol.*, 2013; 260: 2917–2927
- [50] Ittner L.M., Götz J.: Amyloid- β and tau – a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2011; 12: 65–72
- [51] Ittner L.M., Ke Y.D., Delerue F., Bi M., Gladbach A., van Eersel J., Wölfling H., Chieng B.C., Christie M.J., Napier I.A., Eckert A., Staufenbiel

- M., Hardeman E., Götz J.: Dendritic function of tau mediates amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell*, 2010; 142: 387–397
- [52] Jakes R., Spillantini M.G., Goedert M.: Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett.*, 1994; 345: 27–32
- [53] Jao C.C., Der-Sarkissian A., Chen J., Langen R.: Structure of membrane-bound alpha-synuclein studied by site-directed spin labeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 8331–8336
- [54] Jiang L.L., Xue W., Hong J.Y., Zhang J.T., Li M.J., Yu S.N., He J.H., Hu H.Y.: The N-terminal dimerization is required for TDP-43 splicing activity. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 6196
- [55] Jin H., Kanthasamy A., Ghosh A., Yang Y., Anantharam V., Kanthasamy A.G.: α -Synuclein negatively regulates protein kinase C δ expression to suppress apoptosis in dopaminergic neurons by reducing p300 histone acetyltransferase activity. *J. Neurosci.*, 2011; 31: 2035–2051
- [56] Johnson G.V., Seubert P., Cox T.M., Motter R., Brown J.P., Galasko D.: The tau protein in human cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease consists of proteolytically derived fragments. *J. Neurochem.*, 1997; 68: 430–433
- [57] Kametani F., Nonaka T., Suzuki T., Arai T., Dohmae N., Akiyama H., Hasegawa M.: Identification of casein kinase-1 phosphorylation sites on TDP-43. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 382: 405–409
- [58] Kanaan N.M., Morfini G.A., LaPointe N.E., Pigino G.F., Patterson K.R., Song Y., Andreadis A., Fu Y., Brady S.T., Binder L.I.: Pathogenic forms of tau inhibit kinesin-dependent axonal transport through a mechanism involving activation of axonal phosphotransferases. *J. Neurosci.*, 2011; 31: 9858–9868
- [59] Kawahara M., Ohtsuka I., Yokoyama S., Kato-Negishi M., Sadakane Y.: Membrane incorporation, channel formation, and disruption of calcium homeostasis by Alzheimer's β -amyloid protein. *Int. J. Alzheimers Dis.*, 2011; 2011: 304583
- [60] Kenessey A., Nacharaju P., Ko L.W., Yen S.H.: Degradation of tau by lysosomal enzyme cathepsin D: Implication for Alzheimer neurofibrillary degeneration. *J. Neurochem.*, 1997; 69: 2026–2038
- [61] Khalaf O., Fauvet B., Oueslati A., Dikiy I., Mahul-Mellier A.L., Ruggeri F.S., Mbefo M.K., Vercruysse F., Dietler G., Lee S.J., Eliezer D., Lashuel H.A.: The H50Q mutation enhances α -synuclein aggregation, secretion, and toxicity. *J. Biol. Chem.*, 2014; 289: 21856–21876
- [62] Kosik K.S., Orecchio L.D., Bakalis S., Neve R.L.: Developmentally regulated expression of specific tau sequences. *Neuron*, 1989; 2: 1389–1397
- [63] Kühnlein P., Sperfeld A.D., Vanmassenhove B., Van Deerlin V., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Kretschmar H.A., Ludolph A.C., Neumann M.: Two German kindreds with familial amyotrophic lateral sclerosis due to TARDBP mutations. *Arch. Neurol.*, 2008; 65: 1185–1189
- [64] Kumar S., Jangir D.K., Kumar R., Kumari M., Bhavesh N.S., Maiti T.K.: Role of sporadic Parkinson disease associated mutations A18T and A29S in enhanced α -synuclein fibrillation and cytotoxicity. *ACS Chem. Neurosci.*, 2018; 9: 230–240
- [65] Lei P., Ayton S., Finkelstein D.I., Spoerri L., Ciccotosto G.D., Wright D.K., Wong B.X., Adlard P.A., Cherny R.A., Lam L.Q., Roberts B.R., Volitakis I., Egan G.F., McLean C.A., Cappai R. i wsp.: Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. *Nat. Med.*, 2012; 18: 291–295
- [66] Liu F., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Gong C.X.: Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation. *Eur. J. Neurosci.*, 2005; 22: 1942–1950
- [67] Liu Y., Lv K., Li Z., Yu A.C., Chen J., Teng J.: PACSIN1, a Tau-interacting protein, regulates axonal elongation and branching by facilitating microtubule instability. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 39911–39924
- [68] Lu J., Duan W., Guo Y., Jiang H., Li Z., Huang J., Hong K., Li C.: Mitochondrial dysfunction in human TDP-43 transfected NSC34 cell lines and the protective effect of dimethoxy curcumin. *Brain Res. Bull.*, 2012; 89: 185–190
- [69] Lundblad M., Decressac M., Mattsson B., Björklund A.: Impaired neurotransmission caused by overexpression of α -synuclein in nigral dopamine neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012; 109: 3213–3219
- [70] Maroteaux L., Campanelli J.T., Scheller R.H.: Synuclein: A neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J. Neurosci.*, 1988; 8: 2804–2815
- [71] Martin L., Latypova X., Terro F.: Post-translational modifications of tau protein: Implications for Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.*, 2011; 58: 458–471
- [72] Matsuoka Y., Picciano M., Malester B., LaFrancois J., Zehr C., Dae-schneider J.M., Olschowka J.A., Fonseca M.I., O'Banion M.K., Tenner A.J., Lemere C.A., Duff K.: Inflammatory responses to amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.*, 2001; 158: 1345–1354
- [73] Meade R.M., Fairlie D.P., Mason J.M.: Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease – lessons and emerging principles. *Mol. Neurodegener.*, 2019; 14: 29
- [74] Mena R., Luna-Muñoz J.C.: Stages of pathological tau-protein processing in Alzheimer's disease: From soluble aggregations to polymerization into insoluble Tau-PHF. W: *Current Hypotheses and Research Milestones in Alzheimer's Disease*, red.: R.B. Maccioni, G. Perry. Springer US, New York 2009, 79–91
- [75] Min S.W., Cho S.H., Zhou Y., Schroeder S., Haroutunian V., Seeley W.W., Huang E.J., Shen Y., Masliah E., Mukherjee C., Meyers D., Cole P.A., Ott M., Gan L.: Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy. *Neuron*, 2010; 67: 953–966
- [76] Mohite G.M., Navalkar A., Kumar R., Mehra S., Das S., Gadhe L.G., Ghosh D., Alias B., Chandrawanshi V., Ramakrishnan A., Mehra S., Maji S.K.: The familial α -synuclein A53E mutation enhances cell death in response to environmental toxins due to a larger population of oligomers. *Biochemistry*, 2018; 57: 5014–5028
- [77] Neumann M., Kwong L.K., Lee E.B., Kremmer E., Flatley A., Xu Y., Forman M.S., Troost D., Kretschmar H.A., Trojanowski J.Q., Lee V.M.: Phosphorylation of S409/410 of TDP-43 is a consistent feature in all sporadic and familial forms of TDP-43 proteinopathies. *Acta Neuropathol.*, 2009; 117: 137–149
- [78] Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K., Truax A.C., Micsenyi M.C., Chou T.T., Bruce J., Schuck T., Grossman M., Clark C.M., McCluskey L.F., Miller B.L., Masliah E., Mackenzie I.R., Feldman H. i wsp.: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 2006; 314: 130–133
- [79] Neve R.L., Harris P., Kosik K.S., Kurnit D.M., Donlon T.A.: Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Brain. Res.*, 1986; 387: 271–280
- [80] Ou S.H., Wu F., Harrih D., García-Martínez L.F., Gaynor R.B.: Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs. *J. Virol.*, 1995; 69: 3584–3596
- [81] Ozer R.S., Halpain S.: Phosphorylation-dependent localization of microtubule-associated protein MAP2c to the actin cytoskeleton. *Mol. Biol. Cell*, 2000; 11: 3573–3587
- [82] Pandey N., Schmidt R.E., Galvin J.E.: The alpha-synuclein mutation E46K promotes aggregation in cultured cells. *Exp. Neurol.*, 2006; 197: 515–520

- [83] Pesiridis G.S., Lee V.M., Trojanowski J.Q.: Mutations in TDP-43 link glycine-rich domain functions to amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet.*, 2009; 18: R156–R162
- [84] Pinarbasi E.S., Çağatay T., Fung H.Y.J., Li Y.C., Chook Y.M., Thomas P.J.: Active nuclear import and passive nuclear export are the primary determinants of TDP-43 localization. *Sci. Rep.*, 2018; 8: 7083
- [85] Plotegher N., Kumar D., Tessari I., Brucale M., Munari F., Tosatto L., Belluzzi E., Greggio E., Bisaglia M., Capaldi S., Aioanei D., Mammi S., Monaco H.L., Samo B., Bubacco L.: The chaperone-like protein 14-3-3 η interacts with human α -synuclein aggregation intermediates rerouting the amyloidogenic pathway and reducing α -synuclein cellular toxicity. *Hum. Mol. Genet.*, 2014; 23: 5615–5629
- [86] Polymenidou M., Lagier-Tourenne C., Hutt K.R., Huelga S.C., Moran J., Liang T.Y., Ling S.C., Sun E., Wancewicz E., Mazur C., Kordasiewicz H., Sedaghat Y., Donohue J.P., Shiue L., Bennett C.F. i wsp.: Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43. *Nat. Neurosci.*, 2011; 14: 459–468
- [87] Prasad A., Sivalingam V., Bharathi V., Girdhar A., Patel B.K.: The amyloidogenicity of a C-terminal region of TDP-43 implicated in amyotrophic lateral sclerosis can be affected by anions, acetylation and homodimerization. *Biochimie*, 2018; 150: 76–87
- [88] Qureshi H.Y., Paudel H.K.: Parkinsonian neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and α -synuclein mutations promote Tau protein phosphorylation at Ser262 and destabilize microtubule cytoskeleton in vitro. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 5055–5068
- [89] Ramaswami M., Taylor J.P., Parker R.: Altered ribostasis: RNA-protein granules in degenerative disorders. *Cell*, 2013; 154: 727–736
- [90] Rocca W.A.: The burden of Parkinson's disease: A worldwide perspective. *Lancet Neurol.*, 2018; 17: 928–929
- [91] Russo M.A., Tomino C., Vernucci E., Limana F., Sansone L., Frustaci A., Tafani M.: Hypoxia and inflammation as a consequence of β -fibril accumulation: A perspective view for new potential therapeutic targets. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019; 2019: 7935310
- [92] Salvatori I., Ferri A., Scaricamazza S., Giovannelli I., Serrano A., Rossi S., D'Ambrosi N., Cozzolino M., Giulio A.D., Moreno S., Valle C., Carri M.T.: Differential toxicity of TAR DNA-binding protein 43 isoforms depends on their submitochondrial localization in neuronal cells. *J. Neurochem.*, 2018; 146: 585–597
- [93] Saman S., Kim W., Raya M., Visnick Y., Miro S., Saman S., Jackson B., McKee A.C., Alvarez V.E., Lee N.C., Hall G.F.: Exosome-associated tau is secreted in tauopathy models and is selectively phosphorylated in cerebrospinal fluid in early Alzheimer disease. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 3842–3849
- [94] Siddiqui I.J., Pervaiz N., Abbasi A.A.: The Parkinson Disease gene SNCA: Evolutionary and structural insights with pathological implication. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 24475
- [95] Singleton A.B., Farrer M., Johnson J., Singleton A., Hague S., Kachergus J., Hulihan M., Peuralinna T., Dutra A., Nussbaum R., Lincoln S., Crawley A., Hanson M., Maraganore D., Adler C. i wsp.: α -synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*, 2003; 302: 841
- [96] Spillantini M.G., Divane A., Goedert M.: Assignment of human α -synuclein (SNCA) and β -synuclein (SNCB) genes to chromosomes 4q21 and 5q35. *Genomics*, 1995; 27: 379–381
- [97] Sprovieri T., Ungaro C., Perrone B., Naimo G.D., Spataro R., Cavallo S., La Bella V., Conforti F.L.: A novel S379A TARDBP mutation associated to late-onset sporadic ALS. *Neurol. Sci.*, 2019; 40: 2111–2118
- [98] Stefanoska K., Volkerling A., Bertz J., Poljak A., Ke Y.D., Ittner L.M., Ittner A.: An N-terminal motif unique to primate tau enables differential protein-protein interactions. *J. Biol. Chem.*, 2018; 293: 3710–3719
- [99] Strang K.H., Golde T.E., Giasson B.I.: MAPT mutations, tauopathy, and mechanisms of neurodegeneration. *Lab. Invest.*, 2019; 99: 912–928
- [100] Sultan A., Nesslany F., Violet M., Bégard S., Loyens A., Talahari S., Mansuroglu Z., Marzin D., Sergeant N., Humez S., Colin M., Bonnefoy E., Buée L., Galas M.C.: Nuclear tau, a key player in neuronal DNA protection. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 4566–4575
- [101] Takeda T.: Possible concurrence of TDP-43, tau and other proteins in amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathology*, 2018; 38: 72–81
- [102] TARDBP TAR DNA binding protein [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23435> (02.06.2020)
- [103] Turner B.J., Bäumer D., Parkinson N.J., Scaber J., Ansorge O., Talbot K.: TDP-43 expression in mouse models of amyotrophic lateral sclerosis and spinal muscular atrophy. *BMC Neurosci.*, 2008; 9: 104
- [104] van Swieten J., Spillantini M.G.: Hereditary frontotemporal dementia caused by Tau gene mutations. *Brain Pathol.*, 2007; 17: 63–73
- [105] Vicente Miranda H., Cássio R., Correia-Guedes L., Gomes M.A., Chegão A., Miranda E., Soares T., Coelho M., Rosa M.M., Ferreira J.J., Outeiro T.F.: Posttranslational modifications of blood-derived alpha-synuclein as biochemical markers for Parkinson's disease. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 13713
- [106] von Bergen M., Barghorn S., Biernat J., Mandelkow E.M., Mandelkow E.: Tau aggregation is driven by a transition from random coil to beta sheet structure. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1739: 158–166
- [107] Wang Y.T., Kuo P.H., Chiang C.H., Liang J.R., Chen Y.R., Wang S., Shen J.C., Yuan H.S.: The truncated C-terminal RNA recognition motif of TDP-43 protein plays a key role in forming proteinaceous aggregates. *J. Biol. Chem.*, 2013; 288: 9049–9057
- [108] Watanabe A., Hasegawa M., Suzuki M., Takio K., Morishima-Kawashima M., Titani K., Arai T., Kosik K.S., Ihara Y.: In vivo phosphorylation sites in fetal and adult rat tau. *J. Biol. Chem.*, 1993; 268: 25712–25717
- [109] Wilhelmsen K.C., Lynch T., Pavlou E., Higgins M., Nygaard T.G.: Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *Am. J. Hum. Genet.*, 1994; 55: 1159–1165
- [110] Wong Y.C., Krainc D.: α -synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nat. Med.*, 2017; 23: 1–13
- [111] Yamada K., Holth J.K., Liao F., Stewart F.R., Mahan T.E., Jiang H., Cirrito J.R., Patel T.K., Hochgräfe K., Mandelkow E.M., Holtzman D.M.: Neuronal activity regulates extracellular tau in vivo. *J. Exp. Med.*, 2014; 211: 387–393
- [112] Yang W., Wang X., Duan C., Lu L., Yang H.: Alpha-synuclein overexpression increases phosphoprotein phosphatase 2A levels via formation of calmodulin/Src complex. *Neurochem. Int.*, 2013; 63: 180–194
- [113] Yarchoan M., Toledo J.B., Lee E.B., Arvanitakis Z., Kazi H., Han L.Y., Louneva N., Lee V.M., Kim S.F., Trojanowski J.Q., Arnold S.E.: Abnormal serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 is associated with tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies. *Acta Neuropathol.*, 2014; 128: 679–689
- [114] Yuan A., Kumar A., Peterhoff C., Duff K., Nixon R.A.: Axonal transport rates in vivo are unaffected by tau deletion or overexpression in mice. *J. Neurosci.*, 2008; 28: 1682–1687
- [115] Yuzwa S.A., Macauley M.S., Heinonen J.E., Shan X., Dennis R.J., He Y., Whitworth G.E., Stubbs K.A., McEachern E.J., Davies G.J., Voadlo D.J.: A potent mechanism-inspired O-GlcNAcase inhibitor that blocks phosphorylation of tau in vivo. *Nat. Chem. Biol.*, 2008; 4: 483–490

- [116] Zarranz J.J., Alegre J., Gómez-Esteban J.C., Lezcano E., Ros R., Ampuero I., Vidal L., Hoenicka J., Rodríguez O., Atarés B., Llorens V., Gomez Tortosa E., del Ser T., Muñoz 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
- [117] Zempel H., Thies E., Mandelkow E., Mandelkow E.M.: A β oligomers cause localized Ca²⁺ elevation, missorting of endogenous Tau into dendrites, Tau phosphorylation, and destruction of microtubules and spines. *J. Neurosci.*, 2010; 30: 11938–11950
- [118] Zhang Y., Chen K., Sloan S.A., Bennett M.L., Scholze A.R., O'Keeffe S., Phatnani H.P., Guarnieri P., Caneda C., Ruderisch N., Deng S., Liddelow S.A., Zhang C., Daneman R., Maniatis T. i wsp.: An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J. Neurosci.*, 2014; 34: 11929–11947
- [119] Zhang Y.W., Thompson R., Zhang H., Xu H.: APP processing in Alzheimer's disease. *Mol. Brain.*, 2011; 4: 3
- [120] Zheng W.H., Bastianetto S., Mennicken F., Ma W., Kar S.: Amyloid beta peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat primary septal cultures. *Neuroscience*, 2002; 115: 201–211
-
- Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.