

Received: 2013.04.09
Accepted: 2013.07.22
Published: 2013.09.10

Fizjologiczne i patologiczne znaczenie gangliozydów*

Physiological and pathological roles of gangliosides

Lucyna Mrówczyńska¹, Włodzimierz Mrówczyński²

¹Zakład Biologii Komórki, Instytut Biologii Eksperymentalnej, Wydział Biologii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

²Zakład Neurobiologii, Akademia Wychowania Fizycznego w Poznaniu

Streszczenie

Gangliozydy to grupa glikosfingolipidów zawierających co najmniej jedną cząsteczkę kwasu sjałowego. Lipidy te są strukturalnym i funkcjonalnym komponentem egzoplazmatycznej warstwy błony komórkowej, zwłaszcza komórek nerwowych. Wraz z cholesterolem i sfingomieliną gangliozydy tworzą tratwy lipidowe, w których występują swoiste białka zaangażowane w regulację istotnych procesów komórkowych, takich jak przenoszenie sygnałów przez błonę, wzrost i różnicowanie. Zmiany profilu błonowego gangliozydów powodują zaburzenia funkcji komórki i przyczyniają się do powstania licznych chorób, w tym neurodegeneracyjnych. Wiele schorzeń układu nerwowego można diagnozować na podstawie analizy składu jakościowego i ilościowego gangliozydów obecnych w surowicy i/lub skierowanych przeciwko nim przeciwciał. Z kolei terapie oparte na suplementacji egzogennymi gangliozydami przywracają właściwy profil tych lipidów w błonie komórkowej i łagodzą objawy chorobowe.

Słowa kluczowe:

gangliozydy • tratwy lipidowe • układ nerwowy • choroby neurodegeneracyjne

Summary

Gangliosides are a group of glycosphingolipids that have at least one sialic acid residue. These lipids are structural and functional components of the external leaflet of the plasma membrane, particularly in neurons. Gangliosides together with cholesterol and sphingomyelin form lipid rafts that contain specific proteins involved in many important cellular processes, including signal transmission, cell growth and proliferation. Changes in the membrane gangliosides profile induce disturbances in the cell functions and finally lead to numerous diseases, mostly in the nervous system. The majority of such nervous system disorders can be recognized on the basis of analysis of the serum gangliosides profile and/or the presence of anti-ganglioside antibodies. Supplementation with exogenous gangliosides also seems to be a successful procedure for the recovery of ganglioside homeostasis in the neurolemma.

Key words:

gangliosides • lipid rafts • neurolemma • nervous system • neurodegenerative diseases

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1066059>

Word count:

3308

Tables:

–

Figures:

3

References:

136

*Publikacja finansowana z funduszy zadania badawczego nr S/P-B/004 w ramach działalności statutowej Zakładu Biologii Komórki Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu.

Adres autorki: dr Lucyna Mrówczyńska, Zakład Biologii Komórki, Instytut Biologii Eksperymentalnej, Wydział Biologii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, ul. Umultowska 89, 61-614 Poznań; e-mail: lumro@amu.edu.pl

WSTĘP

Termin gangliozydy wprowadził do literatury w 1942 r. Ernst Klenk [58] do określenia lipidów wyizolowanych ze zwojów istoty szarej mózgowia. Obecnie do gangliozydów zalicza się prawie 200 kwaśnych glikosfingolipidów, zbudowanych z ceramidu i strukturalnie zróżnicowanego łańcucha oligosacharydowego, zawierających co najmniej jedną cząsteczkę kwasu sjałowego [134]. W komórkach kręgowców gangliozydy występują głównie w zewnętrznej (egzoplazmatycznej) warstwie błony plazmatycznej, gdzie stanowią zwykle około 1-2% wszystkich lipidów, a szczególnie obficie reprezentowane są w neurolemmie ($\geq 10\%$ lipidów) [87,132]. Ekspresja gangliozydów w błonach komórkowych bezkręgowców jest śladowa, a ich struktura chemiczna jest różna od opisanej dla kręgowców [124]. Komórki roślinne nie zawierają gangliozydów, ponieważ nie syntetyzują kwasu sjałowego [11]. Gatunkowa i tkankowa swoistość gangliozydów wskazuje na ich istotne znaczenie w molekularnej organizacji błon komórkowych [86], zwłaszcza neurolemmy u kręgowców [63,133].

Umieszczenie gangliozydów w egzoplazmatycznej warstwie dwuwarstwy lipidowej umożliwia im udział w licznych interakcjach międzykomórkowych [69] i pełnienie funkcji receptorowych, m.in. dla bakterii i ich toksyn [13,52] oraz wirusów [28,112]. Wraz z cholesterolem i sfingomieliną, gangliozydy tworzą trawny lipidowe (lipid rafts), w których kotwiczą swoiste białka zaangażowane w regulację głównych procesów komórkowych, takich jak przenoszenie sygnałów, wzrost, różnicowanie i proliferacja [82,98]. Jako komponenty egzoplazmatycznej warstwy błony komórkowej, gangliozydy mogą być uwalniane z błony do płynów ustrojowych, a ich stężenia monitorowane w celach diagnostycznych [64].

Zmiany profilu błonowego i/lub zaburzenia metabolizmu gangliozydów są obserwowane w przebiegu procesu nowotworowego [5,32] oraz w niektórych dysfunkcjach układu nerwowego [93]. Natomiast neuroprotektoryjne działanie tej grupy lipidów [136] oraz możliwość ich egzogennej suplementacji [83] stwarzają ciekawą możliwość terapii niektórych schorzeń układu nerwowego.

W pracy przedstawiono współczesny stan wiedzy na temat roli gangliozydów w organizacji struktury błony komórkowej ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na właściwości neurolemmy.

STRUKTURA CHEMICZNA I KLASYFIKACJA GANGLIOZYDÓW

Gangliozydy, podobnie jak inne lipidy, są cząsteczkami amfipatycznymi. Domenę hydrofobową gangliozydu

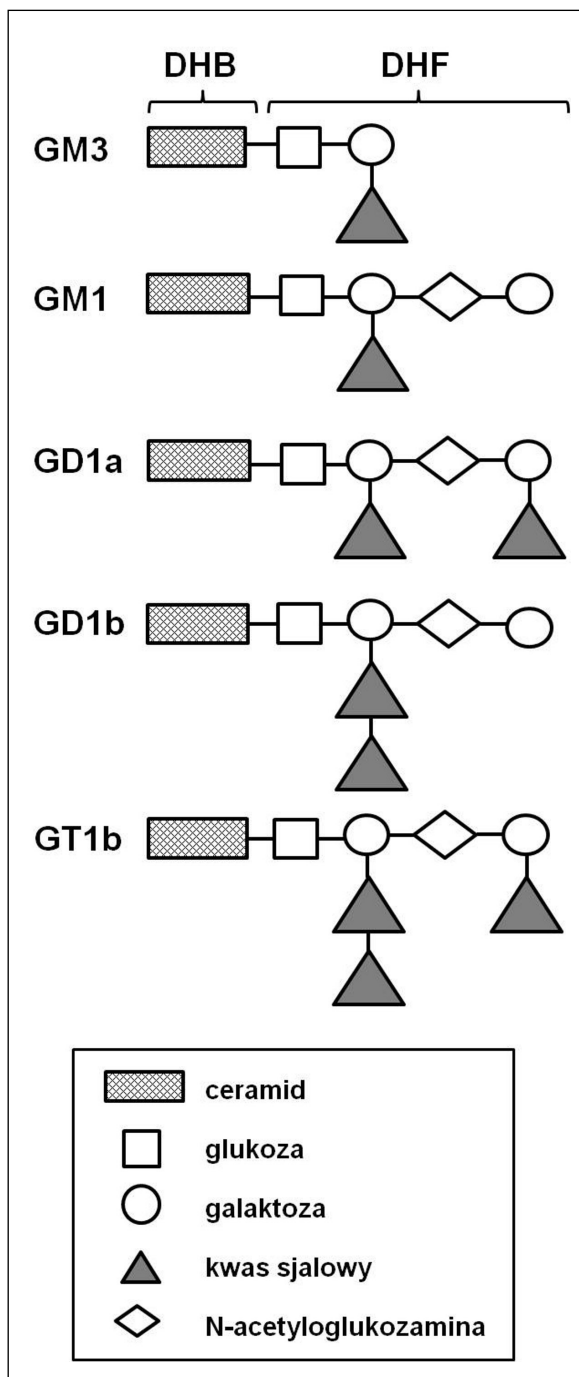
tworzy ceramid począwszy od C4 sfingozyny i C4 kwasu tłuszczowego, natomiast domenę hydrofilową stanowi łańcuch oligosacharydowy, w którym występuje jedna lub więcej reszt kwasu sjałowego (ryc. 1) [103]. Obie te domeny łączy domena pośrednia. Centralnym elementem domeny pośredniej jest wiązanie amidowe łączące resztę kwasu tłuszczowego i sfingozyny. Mając właściwości wiązania częściowo podwójnego tworzy ono wraz z C2 sfingozyny i C2 kwasu tłuszczowego płaszczyznę, od której odchodzą ułożone równolegle względem siebie hydrofobowe łańcuchy kwasu tłuszczowego i sfingozyny. Strefa pośrednia zawiera grupy będące donorami ($-OH$, $-NH$), a także akceptorami ($-C=O$) protonów w wiązaniach wodorowych. Wiązania te dodatkowo stabilizują błony zawierające sfingolipidy [6,51,84,107].

Spośród 40 wyróżnionych w naturze rodzajów kwasów sjałowych, w cząsteczkach gangliozydów człowieka dominują kwas *N*-acetylo-5-neuraminowy (Neu5Ac) oraz występująca sporadycznie jego hydroksylowa pochodna, kwas *N*-glikoliloneuraminowy (Neu5Gc) [54].

Stosowane w literaturze nazewnictwo gangliozydów opiera się głównie na prostym systemie zaproponowanym przez Svennerholma [110], w którym litera G oznacza gangliozyd, litery M, D oraz T odpowiadają ilości reszt kwasu sjałowego (odpowiednio mono-, di- i tri-sjałogangliozydy), natomiast cyfry 1, 2, 3, itd., oznaczają kolejność migracji tych lipidów w chromatografii cienkowarstwowej. Serie gangliozydów różniące się liczbą (0, 1, 2 lub 3) reszt kwasu sjałowego przyłączonych do wewnętrznej galaktozy łańcucha oligosacharydowego, klasyfikowane są odpowiednio jako seria 0, a, b lub c. Gangliozydy z resztą kwasu sjałowego dołączoną do wewnętrznej *N*-acetylogalaktozaminy, np. GT1a α , tworzą serię α [22]. Nazwy systematyczne gangliozydów przyjęte przez Międzynarodową Unię Chemii Czystej i Stosowanej (International Union of Pure and Applied Chemistry – IUPAC) [12], szczegółowo odzwierciedlają strukturę chemiczną łańcucha oligosacharydowego tych lipidów, co istotnie zwiększa złożoność zapisu. Przykładowo, nazwa monosjałogangliozydu GM1 w systemie przyjętym przez IUPAC jest następująca: Gal β 1-3GalNAc β 1-4(Neu5Ac α 2-3)Gal β 1-4Glc β 1-Cer.

Ceramid gangliozydów tworzy aminoalkohol sfingozynę, do której wiązaniem amidowym przyłączona jest reszta kwasu tłuszczowego. Najczęściej występującymi kwasami tłuszczowymi w cząsteczkach gangliozydów człowieka są kwasy długołańcuchowe (16-22 atomów węgla), wśród których dominuje kwas stearynowy (C18:0), stanowiący 80-90% wszystkich kwasów tłuszczowych gangliozydów mózgu kręgowców [116].

Stosując kryterium struktury chemicznej domeny hydrofobowej i hydrofilowej, w tkankach kręgowców wyróżniono 188 rodzajów gangliozydów [134]. Gangliozyd GM3 jest prekursorem wszystkich gangliozydów serii a, b i c, wśród których gangliozydy GM1, GD1a, GD1b i GT1b (ryc. 1) stanowią 65-85% frakcji gangliozydów identyfikowanych w układzie nerwowym [93].



Ryc. 1. Struktura chemiczna wybranych gangliozydów. GM3 – podstawowy gangliozyd i prekursor wszystkich gangliozydów serii a, b i c. GM1, GD1a, GD1b, GT1b – gangliozydy dominujące w układzie nerwowym. DHB – domena hydrofobowa, DHF – domena hydrofilowa cząsteczki gangliozydu

SYNTEZA, KATABOLIZM I RECYKLING GANGLIOZYDÓW

Synteza gangliozydów rozpoczyna się tworzeniem ceramidu na powierzchni cytoplazmatycznej błon siateczki śródplazmatycznej (retikulum endoplazmatycznego – ER). Nowo syntetyzowany ceramid przenoszony jest z ER do aparatu Golgiego (AG) w transporcie pęcherzykowym lub z udziałem cytosolowego białka CERT (ceramide transport protein) [81]. Na cytoplazmatycznej powierzchni rejonu *cis* AG, w reakcji katalizowanej przez syntazę glukozyloceramidu, dołączana jest do ceramidu cząsteczka glukozy i powstaje glukozyloceramid (GlcCer). Następnie, z udziałem białka transportowego FAPP2 (four-phosphate adaptor protein 2), GlcCer przenoszony jest z cystern *cis* do cystern *trans* AG lub do cytoplazmatycznej powierzchni ER [21,39]. Niewielkie ilości GlcCer, prawdopodobnie dzięki białku FAPP2, trafiają do błony komórkowej [81]. W błonie ER, GlcCer jest przemieszczany dzięki flipazie z powierzchni cytoplazmatycznej do wewnętrznej [10] i w transporcie pęcherzykowym kierowany do rejonu *trans* AG. W świetle cystern *trans* AG, do GlcCer dołączana jest cząsteczka galaktozy i powstaje laktozyloceramid [39]. Odpowiednie glikozylotransferazy i sialilotransferazy katalizują kolejno przyłączanie do laktozyloceramidu określonych monocukrów i tworzone są gangliozydy o coraz bardziej złożonej strukturze chemicznej łańcucha oligosacharydowego [70]. Główną reakcją w syntezie wszystkich gangliozydów serii a, b i c, jest przyłączenie kwasu sjałowego do galaktozy laktozyloceramidu, katalizowane przez syntazę GM3 i powstanie gangliozydu GM3. Gangliozydy serii 0 (np. GA1, GA2) powstają bezpośrednio z laktozyloceramidu z udziałem odpowiednich glikozylotransferaz, niezależnie od syntazy GM3 [133,134]. Wyjątkiem w syntezie gangliozydów jest charakteryzujący się najprostszą budową chemiczną gangliozyd GM4, który nie powstaje z laktozyloceramidu, lecz bezpośrednio z galaktozyloceramidu. Transkrypcyjna, translacyjna oraz potranslacyjna modyfikacja aktywności enzymów zaangażowanych w syntezę gangliozydów, warunkuje imponującą strukturalną różnorodność tych lipidów [70].

Z aparatu Golgiego gangliozydy przenoszone są w transporcie pęcherzykowym do błony plazmatycznej. Po fuzji pęcherzyków egzocytarnych z błoną, ceramid (domena hydrofobowa) kotwiczy gangliozyd w warstwie egzoplazmatycznej dwuwarstwy lipidowej, natomiast reszta cukrowa (domena hydrofilowa), eksponowana jest na powierzchni komórki [22].

Profil błonowy gangliozydów ulega modyfikacjom, zarówno w warunkach fizjologicznych, np. w czasie różnicowania się komórek [63], jak i patologicznych, np. w przebiegu procesu nowotworowego [32]. Źródłem zmienności profilu błonowego gangliozydów, poza różnorodną glikozylacją w cysternach aparatu Golgiego, jest ich katabolizm *in situ* zachodzący dzięki zasocjowanym z błoną plazmatyczną sialidazom (neuraminidazom) [101], związanym z powierzchnią błony glikohydrolazom [100] oraz glikozy-

lotransferazom [16]. Ponadto, gangliozydy podlegają endocytozie i z wczesnych endosomów mogą być kierowane do różnych przedziałów komórkowych [13,22].

UMIEJSCOWIENIE GANGLIOZYDÓW W KOMÓRKACH KRĘGOWCÓW

Występowanie gangliozydów ogranicza się głównie do egzoplazmatycznej warstwy dwuwarstwy lipidowej błony plazmatycznej, która skupia około 90% komórkowej puli tych lipidów [76]. Ekspresję pozostałych 10% wykazano w innych strukturach błonowych komórki, tj. w zewnętrznej i wewnętrznej błonie otoczki jądrowej, w błonach aparatu Golgiego, retikulum endoplazmatycznym, mitochondriach i lizosomach [66,132]. Gangliozydom struktur subkomórkowych, głównie GM1 i GD1a, przypisuje się funkcje w utrzymaniu wewnątrzkomórkowej homeostazy wapnia [65]. Wykazano, że wzrost stężenia gangliozydu GD3 w zewnętrznej błonie mitochondrialnej powoduje otwarcie megakanałów mitochondrialnych (mitochondrial permeability transition pores – MPTP), co prowadzi do obniżenia potencjału transbłonowego mitochondrium ($\Delta\Psi_m$) i indukuje apoptozę [23].

ROZMIESZCZENIE GANGLIOZYDÓW W DWUWARSTWIE LIPIDOWEJ BŁONY KOMÓRKOWEJ

Lokalizacja określonego komponentu lipidowego w dwuwarstwie błony plazmatycznej zależy m.in. od jego struktury chemicznej i determinowanego nią kształtu molekularnego [98]. Mimo zróżnicowanej struktury przestrzennej łańcucha oligosacharydowego, większość cząsteczek gangliozydów charakteryzuje kształt molekularny stożka [102].

Badania na błonach modelowych [7,37,103], potwierdzają ścisłą zależność między określoną pozycją gangliozydu w dwuwarstwie lipidowej, a jego strukturą chemiczną. Różniące się kształtem molekularnym gangliozydy GM1 oraz GM3, występują w różnych obszarach błony plazmatycznej fibroblastów [31], spolaryzowanych komórek nabłonkowych [49], czy migrujących limfocytów [34].

Cechą charakterystyczną cząsteczek gangliozydów jest łatwość tworzenia skupień, dlatego też w błonie nie są rozmieszczone równomiernie, lecz tworzą zgrupowania. Trwałość i rozmiar kompleksów gangliozydów zależy od struktury chemicznej ich komponentów oraz od warunków środowiska, w tym składu jonowego [7]. Wykazano, że różniące się konformacją przestrzenną kompleksy gangliozydów mogą

- akumulować się w rejonach błony energetycznie korzystnych (mikrozakrzywieniach dodatnich błony) [79], skąd są uwalniane do środowiska zewnętrznego

lub

- brać udział w tworzeniu inwaginacji (mikrozakrzywienia ujemne) [85]. Spadek płynności błony hamuje formowanie kompleksów gangliozydowych [31,79].

FUNKCJE GANGLIOZYDÓW

Gangliozydy jako komponenty tratw lipidowych

Tratwy lipidowe to mikrodomeny błonowe bogate w sfingolipidy i sterole, w których występują swoiste białka biorące udział w sygnalizacji komórkowej, adhezji oraz endocytozie [98]. Strukturalnym i funkcjonalnym komponentem tratw lipidowych są gangliozydy (ryc. 2) [7,103]. Wiązania wodorowe między cząsteczkami gangliozydów oraz gangliozydami i cholesterolem, także oddziaływania elektrostatyczne między elementami łańcucha oligosacharydowego gangliozydów, odgrywają podstawową rolę w stabilizacji struktury tratwy [78]. Zaburzenia ekspresji gangliozydów zakłócają interakcje między lipidowymi komponentami tratwy, co w efekcie zaburza jej strukturę i funkcje [97].

Gangliozyd GM1 uznano za marker tratw lipidowych i opracowano metody pozwalające m.in. na detekcję tratw w mikroskopie fluorescencyjnym (ryc. 3) [48].

Modulacja funkcji białek tratw lipidowych przez gangliozydy

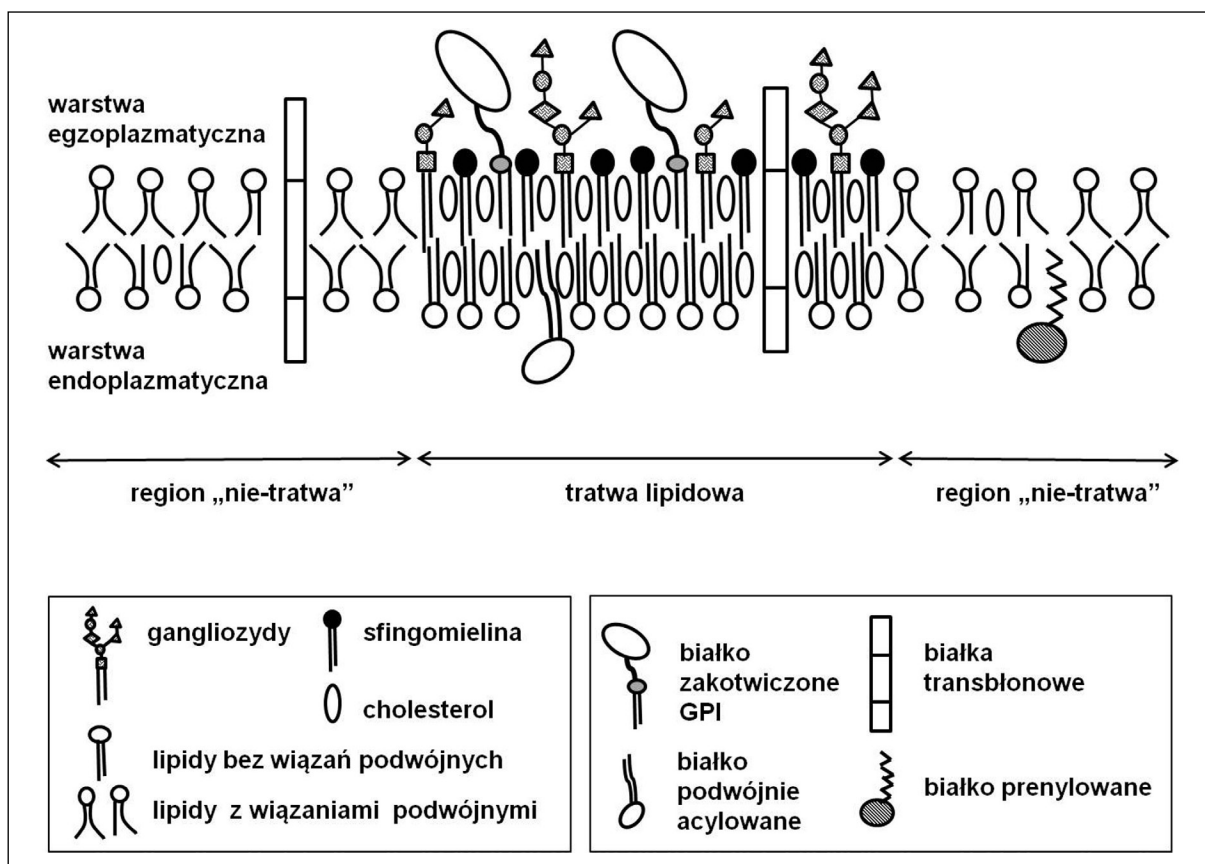
Wspólną cechą białek tratw lipidowych jest ich duże powinowactwo do środowiska hydrofobowego [67]. Wykazano, że stopień hydrofobowości tratw lipidowych zależy od składu ilościowego i jakościowego gangliozydów [85]. Dowiedzono także, że modulacja struktury hydrofilowej domeny gangliozydów, poprzez dołączenie lub odłączenie monocukru lub przyłączenie przeciwciał, zmienia geometrię cząsteczki gangliozydu i wpływa na jej lokalizację w tratwie [37]. Wiele wyników badań potwierdza zależność między rozmieszczeniem i funkcją białek tratw lipidowych, a ich profilem gangliozydowym [80,104]. Bardzo dobrze udokumentowano zależność między ekspresją gangliozydu GM3, a funkcją receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor – EGFR), w regulacji proliferacji komórek prawidłowych [105] oraz nowotworowych [53]. Prawidłowe działanie receptora insulinowego również zależy od stopnia ekspresji gangliozydu GM3 w tratwach lipidowych [128]. Wykazano, że wzrost ekspresji gangliozydu GM3 w tratwach wywołuje insulinoporność u myszy, natomiast jego niedobór utrzymuje wrażliwość na insulinę, mimo stosowania diety sprzyjającej cukrzycy. Jedną ze strategii leczenia insulinoporności mogłoby być zatem farmakologiczne blokowanie syntazy GM3, jednak brak tego enzymu u myszy wywołuje zależne od GM3 zaburzenie funkcji stereocyliów w narządzie Cortiego i w efekcie upośledzenie słuchu [46,47].

Gangliozydy jako markery komórek

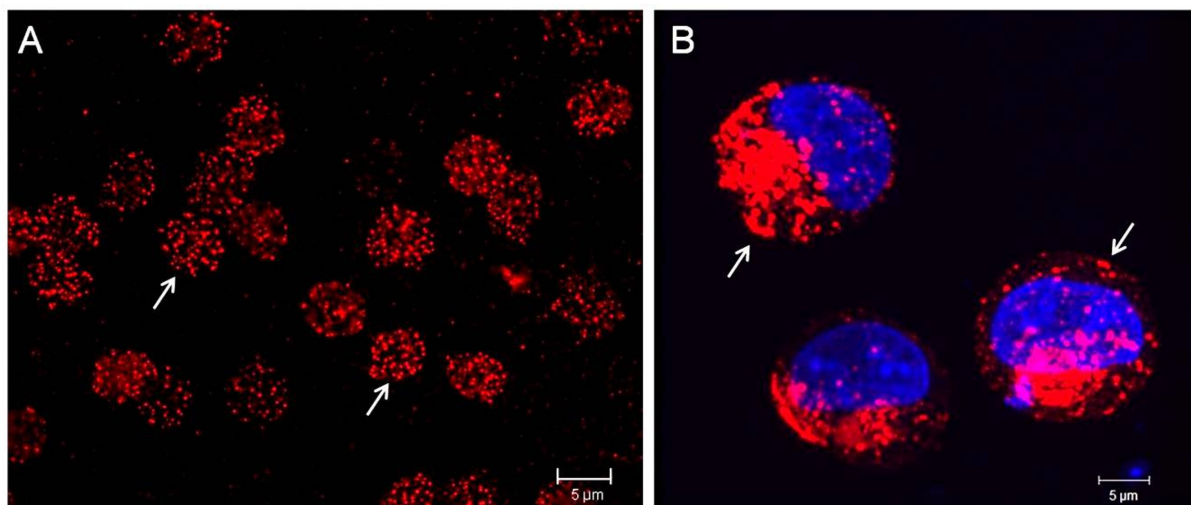
Komórki danej tkanki charakteryzuje określony profil błonowy gangliozydów [134]. Gangliozyd GM3 jest głównym gangliozydem apikalnej powierzchni błony enterocytów, zaś GD3 dominuje w ich powierzchniach bazolateralnych [83]. Ekspresję unikatowego gan-

gliozydu SSEA-4 (stage-specific embryonic antigen) wykazano w ludzkich pluripotentnych komórkach zarodkowych [115], indukowanych pluripotencjalnych

komórkach macierzystych [131] oraz komórkach mezenchymalnych [33] i uznano go za marker komórek macierzystych.



Ryc. 2. Domenowa struktura błony komórkowej – gangliozydy wraz z cholesterolem i sfingomieliiną tworzą tratwy lipidowe, w których są zakotwiczone swoje białka błonowe: białka połączone z dwuwarstwą lipidową przez glikozylofosfatydiloinozytol (GPI), białka podwójnie acylowane oraz białka transbłonowe o specyficznej sekwencji i konformacji aminokwasów rejonu przezbłonowego. Białka prenylowane występują poza tratwami



Ryc. 3. Detekcja gangliozydu GM1 w (A) erytrocytach ludzkich oraz (B) komórkach erytroleukemicznych K562. W metodzie wykorzystano podjednostkę beta toksyny cholery (CTB) sprzężoną z fluorochromem Alexa 594, selektywnie wiążącą się z GM1 oraz przeciwciała anti-CTB. Czerwona fluorescencja (A i B strzałki) – platformy tratw GM1; niebieska fluorescencja (B) – jądra komórkowe wybarwione DAPI. Stężenie CTB 4 μg/ml, inkubacja 60 min, temperatura pokojowa (~22°C), stężenie erytrocytów $1,65 \times 10^8$ /ml stężenie komórek K562 2×10^6 /ml. Zdjęcia wykonano w mikroskopie konfokalnym Zeiss LSM 510 (AXIOVERT ZOOM), obiektyw 100× o aperturze 1,4 i okularze 10×. Skala: 5 μm. Zdjęcia – autorka

Zmiany ekspresji gangliozydów swoistych tkankowo, jak również występowanie nowych pochodnych gangliozydów, charakteryzują proces nowotworzenia. W nerwiaku zarodkowym wzrasta stężenie gangliozydów GD2 i/lub GM2, zaś w czerniaku GD3 i/lub GM3 [90], w raku piersi rejestrowano nietypowe postaci gangliozydów, G(Q3) i G(P3) [106], natomiast w glejaku swoisty dla komórek macierzystych gangliozyd A2B5 [114].

Modyfikacje profilu błonowego gangliozydów będące wynikiem zmian aktywności syntazy GM3 oraz zmiany wzorca glikozylacji, wpływają na właściwości komórki [20]. Gu i wsp. [36] wykazali, że wzmożona ekspresja syntazy GM3 stymuluje inwazyjność komórek 67NR, natomiast blokowanie tego enzymu skutecznie zmniejsza inwazyjność metastatycznych komórek raka piersi linii 4T1 u myszy. Syntaza GM3 jest zatem interesującym celem opartych na gangliozydach terapii przeciwnowotworowych [47].

Gangliozydy w surowicy jako markery chorób nowotworowych

Gangliozydy są uwalniane z błon komórek prawidłowych [72] i nowotworowych [5], co umożliwia monitorowanie ich stężeń w celach diagnostycznych. U ludzi zdrowych, profil gangliozydowy surowicy jest względnie stały, z dominującym gangliozydem GM3 oraz odpowiednio mniejszym udziałem GD3, GD1a, GM2, GT1b i GD1b [96].

W stanach patologicznych, gangliozydy surowicy odzwierciedlają zmiany jakościowe i ilościowe tych lipidów w błonie komórkowej. W chorobach nowotworowych znacząco wzrasta stężenie gangliozydów GD2, GD3 i GM2 [42], w stopniu zależnym od typu nowotworu, co opisano wyżej. W surowicy chorych rejestrowane są także gangliozydy płodowe, takie jak 0-acetylo-GD3 i 0-acetylo-GT3 oraz N-glikolilo-GM3 [71] lub nietypowe modyfikacje gangliozydu GM3 [24]. Uwalnianie gangliozydów z błon komórek nowotworowych ułatwia tym komórkom ucieczkę spod kontroli układu immunologicznego i przyczynia się do rozwoju choroby [45]. Co więcej, gangliozydy w układzie krążenia działają immunosupresyjnie, m.in. hamują proliferację i aktywację limfocytów T [24,45]. Ponadto, obecność tych lipidów w surowicy może stymulować tworzenie skierowanych przeciwko nim przeciwciał [68].

Suplementacja egzogennymi gangliozydami

Gangliozydy stanowią niewielki procent dziennego spożycia sfingolipidów, które szacowane jest na około 0,3-0,4 g [61]. Obecność gangliozydów, głównie GM3 i GD3, wykazano m.in. w żółtku jaj, mleku oraz wątrobie kurcząt [74]. Mleko ludzkie zawiera dwukrotnie więcej gangliozydów w porównaniu z mlekiem krowim [61]. Egzogenne gangliozydy wchłaniane są w jelicie cienkim i w postaci niezmienionej lub zmodyfikowanej w enterocytach, przechodzą do układu krążenia i wbudowują się do błon komórkowych [75,83], w tym w strukturę neurolemmy komórek mózgowia [74].

Podobnie do form endogennych, gangliozydy egzogenne tworzą w błonie plazmatycznej kompleksy i/lub wbudowują się do tratw lipidowych [76,83,99]. Skutkiem suplementacji egzogennych gangliozydów może być zatem reorganizacja domenowej struktury błony. Dieta wegańska pozostaje bez wpływu na profil błonowy gangliozydów [11].

W stanach zapalnych jelit wzrasta się katabolizm gangliozydów w nabłonku błony śluzowej, zwłaszcza gangliozydów GM3 i GD3 [83]. Wzrost podaży egzogennych gangliozydów może normalizować ich profil błonowy i przywrócić prawidłowe funkcjonowanie komórek. Co więcej, gangliozydy w świetle jelit selektywnie wiążą toksyny bakteryjne, niwelując ich patologiczne działanie [61].

ZASTOSOWANIE GANGLIOZYDÓW EGZOGENNYCH W LECZENIU CHOROBY UKŁADU NERWOWEGO

Gangliozydy jako czynnik neuroprotektynyjny

Eksperymenty na modelach zwierzęcych wykazały, że gangliozydy (szczególnie GM1) ułatwiają tworzenie połączeń synaptycznych [19], wspomagają regenerację uszkodzonych nerwów [9] i redukują zmiany neurochemiczne zachodzące w mózgowiu po indukowanej hipoksji [60]. Wyniki badań z wykorzystaniem kultur tkankowych neuronów dowodzą wzrostu efektywności działania czynników neurotroficznyczych w obecności gangliozydów [18,30]. Kittaka i wsp. [57] obserwowali znaczące spowolnienie procesu regeneracji nerwów u zmutowanych myszy z obniżoną ekspresją gangliozydów. Z powyższych powodów uważa się, że gangliozydy zwiększają troficzne działanie czynnika wzrostu nerwów (nerve growth factor – NGF) [17].

Udar mózgu

Szczególną użyteczność suplementacji gangliozydami wykazano po wystąpieniu udaru mózgu, w czasie którego wzrasta wytwarzanie glutaminianu, wtórnie indukującego apoptozę neuronów. Wyniki badań *in vitro* wykazały, że gangliozydy hamują proapoptotyczne działanie glutaminianu [14]. Badania kliniczne potwierdziły skuteczność terapii z wykorzystaniem gangliozydów u pacjentów z udarem niedokrwinnym. Zaobserwowano znacząco szybszy stopień usprawnienia neurologicznego chorych, u których prowadzono suplementację gangliozydami, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo [2].

Choroba Parkinsona

Klasycznymi objawami choroby Parkinsona są bradykineza, akineza, tremor spoczynkowy oraz zwiększenie napięcia mięśniowego [111]. Zaburzenia czynności ruchowych są spowodowane drastycznym ubytkiem neuronów dopaminergicznyczych systemu: istota czarna śródmózgowia-prądkowie [126]. W doświadczeniach

na szczurach [29] i małpach naczelnych [86] wykazano skuteczność terapii z zastosowaniem GM1, zwiększającą stężenie dopaminy w jądrach prążkowania i skutkującą wyraźnym złagodzeniem typowych dla tej choroby zaburzeń [38].

Pozytywne efekty stosowania egzogennych gangliozydów uzyskano także w terapii choroby Parkinsona u ludzi. Badania kliniczne dowiodły, że po 16-tygodniowej suplementacji GM1 chorzy uzyskiwali wyraźnie lepsze wyniki w testach ruchowych, w porównaniu z okresem poprzedzającym leczenie, jak i z chorymi grupy kontrolnej [94]. Ponadto nie stwierdzono obniżenia sprawności ruchowej pacjentów w czasie pięcioletniej terapii z użyciem GM1 [95].

W terapii schorzeń układu nerwowego wykorzystuje się obecnie nowe generacje leków oparte na 40 różnych gangliozydach wyizolowanych z morskich szkarłupni [44]. Wykazano, że gangliozydy tych bezkręgowców charakteryzuje wyjątkowa struktura, zapewniająca znacznie większy potencjał neurogeny w obecności czynnika wzrostu, w porównaniu z egzogennym GM1 ssaków [50]. Niedawno opisano niezwykle dużą aktywność neurogenną gangliozydu 2 (analog gangliozydu Hp-s1 wyizolowanego z tkanek morskich jeżowców z rodzaju *Diadema setosum* oraz *Hemicentrotus pulcherrimus*), który działa równie efektywnie w obecności, jak i pod nieobecność czynnika wzrostu [117].

Gangliozydy jako marker chorób demielinizacyjnych

Susuki i wsp. [108] wykazali, że największa akumulacja gangliozydów (GM1, GD1a i GD1b) występuje przy przewężeniach Ranviera, które odpowiadają za propagację potencjałów czynnościowych. Obecność gangliozydów w egzoplazmatycznej warstwie błony plazmatycznej oraz ich zdolność do tworzenia heterogennych skupisk [7] może prowadzić do powstania swoistych kompleksów gangliozydowych o charakterze antygenów i indukować syntezę skierowanych przeciwko nim autoprzeciwciał. Dlatego też niszczenie przewężeń Ranviera w aksonach uznano za najbardziej prawdopodobny mechanizm neuropatii o podłożu immunologicznym, skojarzony z autoprzeciwciałami przeciwko gangliozydom GM1, GD1a i GD1b [109].

Neuropatie

Zespół Guillaina-Barrégo to autoimmunologiczna neuropatia, często indukowana poprzedzającymi ją infekcjami [89]. Ostry i szybki przebieg choroby ze skutkiem śmiertelnym dotyczy 3-10% chorych, zaś około 20% pacjentów po sześciu miesiącach ma problemy z chodzeniem [120]. Symptomy tej choroby, takie jak parestezie i obustronne postępujące osłabienie kończyn, są efektem demielinizacji osłonek Schwanna w aksonach nerwów obwodowych, indukowanych makrofagami rozpoznającymi i niszczącymi określone kompleksy autoprzeciwciała-gangliozyd [120].

Caudie i wsp. [8] wykazali, że surowica krwi chorych na zespół Guillaina-Barrégo wykazuje podwyższony poziom autoprzeciwciał przeciwko gangliozydom (głównie klasy IgG, IgG+IgM oraz IgM). Natomiast Kusunoki i Kaida [62] stwierdzili obecność autoprzeciwciał przeciw gangliozydom GM1 oraz specyficznym kompleksom gangliozydów (np. GD1b/GT1b) w nerwach obwodowych. Obecność autoprzeciwciał monoklonalnych klasy IgM skierowanych przeciwko gangliozydom wykazano również w wieloogniskowej neuropatii ruchowej (przeciwciała anty-GM1) oraz w przewlekłej neuropatii czuciowej (przeciwciała anty-GD1b, GT1b, GQ1b, GD3) [121].

Obecność przeciwciał przeciwko gangliozydom nie jest cechą klasyczną wszystkich neuropatii, jednak ich występowanie stwierdzono u 60% chorych z zespołem Guillaina-Barrégo [118,125], co czyni z nich ważny wskaźnik diagnostyczny.

Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane to przewlekła, autoimmunologiczna choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego [25] wywołana przez czynniki zarówno środowiskowe [27], jak i genetyczne [88]. Choroba ta dotyka jedną na tysiąc osób w populacji, w tym głównie kobiety [59]. Charakterystyczne symptomy tej choroby to m.in. parestezie, niezdolność i osłabiona koordynacja ruchowa oraz ograniczenie pola widzenia [41], będące wynikiem ubytku aksonów w obrębie mózgowia oraz rdzenia kręgowego.

Zaprianova i wsp. [135] wykryli przeciwciała IgG przeciwko gangliozydom GM1 u chorych na stwardnienie rozsiane, których poziom wzrastał w czasie kolejnych rzutów choroby. Weber i wsp. [123] obserwowali podwyższony poziom autoprzeciwciał, które wiązały się z komponentami osłonek mielinowych u chorych. Wyniki te potwierdziły udział GM1 w patogenezie procesów demielinizacyjnych postaci klinicznej stwardnienia rozsianego. Valentino i wsp. [119] również potwierdzili wyższy poziom autoprzeciwciał przeciwko GM1 u tych chorych, jednak nie wykazali związku między stopniem uszkodzenia mózgowia, a poziomem autoprzeciwciał. Uważa się zatem, że obecność autoprzeciwciał przeciwko GM1 nie może być swoistym wskaźnikiem stopnia atrofii aksonalnej w mózgowiu chorych na stwardnienie rozsiane.

Monitorowanie poziomu autoprzeciwciał, a także detekcja nietypowych gangliozydów w surowicy, otwiera możliwości tworzenia nowych i doskonalenia już istniejących szczepionek przeciwko gangliozydom w chorobach demielinizacyjnych [42].

ZMIANY METABOLIZMU GANGLIOZYDÓW JAKO PRZYCZYNA CHOROÓB UKŁADU NERWOWEGO

Choroby spichrzeniowe

Lizosomalne choroby spichrzeniowe to grupa około 30 chorób, powodująca zgon w dzieciństwie lub w młodym

wieku [15]. Mutacje lizosomalnych hydrolaz niezbędnych do rozkładu sfingolipidów i/lub glikosfingolipidów [15], prowadzą do akumulacji ceramidu w lizosomach neuronów ośrodkowego układu nerwowego, stopniowo wywołując zwyrodnienie i degenerację tych komórek [127]. Choroby spichrzeń, w których zaburzona jest degradacja gangliozydów, nazwano gangliozydozami [133]. Do gangliozydoz zalicza się m.in. choroby Tay-Sachsa oraz Sandhoffa, w których akumulowany jest gangliozyd GM2, wywołany przede wszystkim brakiem hydrolazy β -N-acetylo-heksozaminidazy [92].

Choroba Alzheimer

Zakłócenie równowagi przemian metabolicznych gangliozydów jest jedną z przyczyn choroby Alzheimer, dotyczącej w krajach rozwiniętych prawie 2% ludzi powyżej 65 roku życia [72]. W przebiegu tej choroby stwierdza się drastyczny spadek przekazywania nerwowego spowodowany obumieraniem neuronów w obrębie kory mózgu, hipokampa, jąder podstawy i jądra migdałowego, odpowiadających za uczenie się, pamięć oraz stany emocjonalne [56]. Postępujące upośledzenie pamięci i zdolności poznawczych jest tym samym wyrażnym symptomem choroby Alzheimer [56].

Głównym czynnikiem inicjującym chorobę Alzheimer [40] jest akumulacja β -amyloidu w ośrodkowym układzie nerwowym [26,122]. Proces agregacji β -amyloidu indukuje gangliozyd GM1, który wiąże się z prekursorem amyloidu [3,4,129] i zmienia jego konformację przestrzenną. Następstwem tego procesu jest przekształcanie rozpuszczalnego prekursora amyloidu w nierozpuszczalne złoże, o formach oligomerycznych i fibrylarnych, z udziałem enzymów proteolitycznych, takich jak β - i γ -sekreazy [35,130]. Wykazano dużą toksyczność oligomeru β -amyloidu, który już w stężeniach fizjologicznych wywołuje śmierć neuronów [55]. Ponadto ustalono, że proces agregacji

β -amyloidu zachodzi głównie w tratwach lipidowych neurolemmy [43], w których notuje się znaczący wzrost ekspresji gangliozydów GM1 i GM2 [77].

Badania nad opracowaniem skutecznej terapii choroby Alzheimer prowadzi się wielokierunkowo poszukując m.in. substancji, które mogłyby hamować wiązanie GM1 z prekursorem β -amyloidu [4] lub zmniejszyć liczbę neurotoksycznych postaci β -amyloidu, przez blokowanie β - i γ -sekreazy [73]. Prowadzone są także terapie substancjami utrudniającymi tworzenie się złożeń β -amyloidu w komórkach. Niedawno wykazano, że kurkumina podawana w liposomach hamuje proces agregacji amyloidu [113]. Udowodniono także korzystne działanie suplementacji karnityną we wczesnych stadiach choroby, opóźniające początki demencji [1]. Obiecujące wydają się także próby wykorzystania neuronalnych komórek progenitorowych w terapii chorych z chorobą Alzheimer [3]. Wykazano, że w warunkach eksperymentalnych transplantacja takich komórek wspomaga usuwanie złożeń amyloidu. Kolejny kierunek badań nad metodami terapeutycznymi przeciwdziałającymi procesom neurodegeneracyjnym dotyczy syntazy GD3, której niedobór u myszy transgenicznych z modelem choroby Alzheimer, powoduje zanik agregatów amyloidu oraz usprawnienie funkcji poznawczych [4].

PODSUMOWANIE

Gangliozydy to grupa lipidów o niezwykle istotnej roli w funkcjonowaniu komórki i całego organizmu ludzkiego. Niewielkie zmiany ekspresji gangliozydów lub ich metabolizmu są przyczyną zaburzeń w strukturze i funkcjonowaniu tratw lipidowych oraz głównych szlaków komórkowych, szczególnie w układzie nerwowym. Wiele aspektów plejotropowego działania gangliozydów nie zostało jeszcze dokładnie poznanych, co stanowi przyczynę ostrożnego wprowadzania leków opartych na tych lipidach do powszechnej praktyki klinicznej.

PÍSMIENICTWO

- [1] Ando S.: Neuronal dysfunction with aging and its amelioration. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.*, 2012; 88: 266-282
- [2] Argentino C., Sacchetti M.L., Toni D., Savoini G., D'Arcangelo E., Erminio F., Federico F., Milone F.F., Gallai V., Gambi D.: GM1 ganglioside therapy in acute ischemic stroke. *Italian Acute Stroke Study - Hemodilution + Drug. Stroke.*, 1989; 20: 1143-1149
- [3] Ariga T., McDonald M.P., Yu R.K.: Role of ganglioside metabolism in the pathogenesis of Alzheimer's disease - a review. *J. Lipid Res.*, 2008; 49: 1157-1175
- [4] Ariga T., Wakade C., Yu R.K.: The pathological roles of ganglioside metabolism in Alzheimer's disease: effects of gangliosides on neurogenesis. *Int. J. Alzheimers Dis.*, 2011; 2011: 193618
- [5] Birklé S., Zeng G., Gao L., Yu R.K., Aubry J.: Role of tumor-associated gangliosides in cancer progression. *Biochimie*, 2003; 85: 455-463
- [6] Brocca P., Berthault P., Sonnino S.: Conformation of the oligosaccharide chain of G(M1) ganglioside in a carbohydrate-enriched surface. *Biophys. J.*, 1998; 74: 309-318
- [7] Cantù L., Del Favero E., Sonnino S., Prinetti A.: Gangliosides and the multiscale modulation of membrane structure. *Chem. Phys. Lipids*, 2011; 164: 796-810
- [8] Caudie C., Vial C., Bancel J., Petiot P., Antoine J.C., Gonnaud P.M.: Antiganglioside autoantibody profiles in Guillain-Barré syndrome. *Ann. Biol. Clin.*, 2002; 60: 589-597
- [9] Ceccarelli B., Aporti F., Finesso M.: Effects of brain gangliosides on functional recovery in experimental regeneration and reinnervation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1976; 71: 275-293
- [10] Chalal M., Menon I., Turan Z., Menon A.K.: Reconstitution of glucosylceramide flip-flop across endoplasmic reticulum: implications for mechanism of glycosphingolipid biosynthesis. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 15523-15532
- [11] Cherry J.M., Buckhout T.J., Morrè D.J.: The absence of gangliosides in a higher plant. *Experientia*. 1978; 34: 1433-1434
- [12] Chester M.A.: Nomenclature of glycolipids (IUPAC Recommendations 1997). Joint Commission on Biochemical Nomenclature. *Pure Appl. Chem.*, 1997; 69: 2475-2487

- [13] Chinnapen D.J., Chinnapen H., Saslowsky D., Lencer W.L.: Rafting with cholera toxin: endocytosis and trafficking from plasma membrane to ER. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2007; 266: 129-137
- [14] Costa E., Armstrong D., Guidotti A., Kharlamov A., Kiedrowski L., Wroblewski J.T.: Ganglioside GM1 and its semisynthetic lysogangliosides reduce glutamate neurotoxicity by a novel mechanism. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1993; 341: 129-141
- [15] Cox T.M., Cachón-González M.B.: The cellular pathology of lysosomal diseases. *J. Pathol.*, 2012; 226: 241-254
- [16] Crespo P.M., Demichelis V.T., Daniotti J.L.: Neobiosynthesis of glycosphingolipids by plasma membrane-associated glycosyltransferases. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 29179-29190
- [17] Cuello A.C.: Gangliosides, NGF, brain aging and disease: a mini-review with personal reflections. *Neurochem. Res.*, 2012; 37: 1256-1260
- [18] Cuello A.C., Garofalo L., Kenigsberg R.L., Maysinger D.: Gangliosides potentiate in vivo and in vitro effects of nerve growth factor on central cholinergic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989; 86: 2056-2060
- [19] Cuello A.C., Stephens P.H., Tagari P.C., Sofroniew M.V., Pearson R.C.: Retrograde changes in the nucleus basalis of the rat, caused by cortical damage, are prevented by exogenous ganglioside GM1. *Brain Res.*, 1986; 376: 373-377
- [20] Dall'Olio F., Malagolini N., Trinchera M., Chiricolo M.: Mechanisms of cancer-associated glycosylation changes. *Front. Biosci.*, 2012; 17: 670-699
- [21] D'Angelo G., Polishchuk E., Di Tullio G., Santoro M., Di Campli A., Godi A., West G., Bielawski J., Chuang C.C., van der Spoel A.C., Platt F.M., Hannun Y.A., Polishchuk R., Mattjus P., De Matteis M.A.: Glycosphingolipid synthesis requires FAPP2 transfer of glucosylceramide. *Nature*, 2007; 449: 62-67
- [22] Daniotti J.L., Iglesias-Bartolomé R.: Metabolic pathways and intracellular trafficking of gangliosides. *IUBMB Life*, 2011; 63: 513-520
- [23] d'Azzo A., Tessitore A., Sano R.: Gangliosides as apoptotic signals in ER stress response. *Cell Death Differ.*, 2006; 13: 404-414
- [24] de Leòn J., Fernández A., Mesa C., Clavel M., Fernández L.E.: Role of tumour-associated N-glycosylated variant of GM3 ganglioside in cancer progression: effect over CD4 expression on T cells. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2006; 55: 443-450
- [25] Dobson R., Giovannoni G.: Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.*, 2013; 260: 1272-1285
- [26] Dumery L., Bourdel F., Soussan Y., Fialkowsky A., Viale S., Nicolas P., Reboud-Ravaux M.: β -Amyloid protein aggregation: its implication in the physiopathology of Alzheimer's disease. *Pathol. Biol.*, 2001; 49: 72-85
- [27] Ebers G.C.: Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 2008; 7: 268-277
- [28] Ewers H., Römer W., Smith A.E., Bacia K., Dmitrieff S., Chai W., Mancini R., Kartenbeck J., Chambon V., Berland L., Oppenheim A., Schwarzmann G., Feizi T., Schwille P., Sens P., Helenius A., Johannes L.: GM1 structure determines SV40-induced membrane invagination and infection. *Nat. Cell Biol.*, 2010; 12: 11-18
- [29] Fadda E., Negro A., Facci L., Skaper S.D.: Ganglioside GM1 cooperates with brain-derived neurotrophic factor to protect dopaminergic neurons from 6-hydroxydopamine-induced degeneration. *Neurosci. Lett.*, 1993; 159: 147-150
- [30] Ferrari G., Batistatou A., Greene L.A.: Gangliosides rescue neuronal cells from death after trophic factor deprivation. *J. Neurosci.*, 1993; 13: 1879-1887
- [31] Fujita A., Cheng J., Hirakawa M., Furukawa K., Kusunoki S., Fujimoto T.: Gangliosides GM1 and GM3 in the living cell membrane form clusters susceptible to cholesterol depletion and chilling. *Mol. Biol. Cell*, 2007; 18: 2112-2122
- [32] Fuster M.M., Esko J.D.: The sweet and sour of cancer: glycans as novel therapeutic targets. *Nat. Rev. Cancer*, 2005; 5: 526-542
- [33] Gang E.J., Bosnakovski D., Figueiredo C.A., Visser J.W., Perlingeiro R.C.: SSEA-4 identifies mesenchymal stem cells from bone marrow. *Blood*, 2007; 109: 1743-1751
- [34] Gómez-Moutón C., Lacalle R.A., Mira E., Jiménez-Baranda S., Barber D.F., Carrera A.C., Martínez A.C., Mañes S.: Dynamic redistribution of raft domains as an organizing platform for signaling during cell chemotaxis. *J. Cell Biol.*, 2004; 164: 759-768
- [35] Grösgen S., Grimm M.O., Friess P., Hartmann T.: Role of amyloid beta in lipid homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1801: 966-974
- [36] Gu Y., Zhang J., Mi W., Yang J., Han F., Lu X., Yu W.: Silencing of GM3 synthase suppresses lung metastasis of murine breast cancer cells. *Breast Cancer Res.*, 2008; 10: R1
- [37] Gupta G., Surolia A.: Glycosphingolipids in microdomain formation and their spatial organization. *FEBS Lett.*, 2010; 584: 1634-1641
- [38] Hadjiconstantinou M., Rossetti Z.L., Paxton R.C., Neff N.H.: Administration of GM1 ganglioside restores the dopamine content in striatum after chronic treatment with MPTP. *Neuropharmacology*, 1986; 25: 1075-1077
- [39] Halter D., Neumann S., van Dijk S.M., Wolthoorn J., de Maziere A.M., Vieira O.V., Mattjus P., Klumperman J., van Meer G., Sprong H.: Pre- and post-Golgi translocation of glucosylceramide in glycosphingolipid synthesis. *J. Cell Biol.*, 2007; 179: 101-115
- [40] Hayashi H., Kimura N., Yamaguchi H., Hasegawa K., Yokoseki T., Shibata M., Yamamoto N., Michikawa M., Yoshikawa Y., Terao K., Matsuzaki K., Lemere C.A., Selkoe D.J., Naiki H., Yanagisawa K.: A seed for Alzheimer amyloid in the brain. *J. Neurosci.*, 2004; 24: 4894-4902
- [41] Heigl F., Hettich R., Arendt R., Durner J., Koehler J., Mauch E.: Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. *Atheroscler. Suppl.*, 2013; 14: 167-173
- [42] Heimbürg-Molinari J., Lum M., Vijay G., Jain M., Almogren A., Rittenhouse-Olson K.: Cancer vaccines and carbohydrate epitopes. *Vaccine*, 2011; 29: 8802-8826
- [43] Hicks D.A., Nalivaeva N.N., Turner A.J.: Lipid rafts and Alzheimer's disease: protein-lipid interactions and perturbation of signaling. *Front. Physiol.*, 2012; 3: 189
- [44] Higuchi R., Inagaki M., Yamada K., Miyamoto T.: Biologically active gangliosides from echinoderms. *J. Nat. Med.*, 2007; 61: 367-370
- [45] Hossain D.M., Mohanty S., Ray P., Das T., Sa G.: Tumor gangliosides and T cells: a deadly encounter. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*, 2012; 4: 502-519
- [46] Inokuchi J.: Membrane microdomains and insulin resistance. *FEBS Lett.*, 2010; 584: 1864-1871
- [47] Inokuchi J.: Physiopathological function of hematoside (GM3 ganglioside). *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.*, 2011; 87: 179-198
- [48] Janes P.W., Ley S.C., Magee A.I.: Aggregation of lipid rafts accompanies signalling via the T cell antigen receptor. *J. Cell Biol.*, 1999; 147: 447-461
- [49] Janich P., Corbeil D.: GM1 and GM3 gangliosides highlight distinct lipid microdomains within the apical domain of epithelial cells. *FEBS Lett.*, 2007; 581: 1783-1787
- [50] Kaneko M., Yamada K., Miyamoto T., Inagaki M., Higuchi R.: Neuritogenic activity of gangliosides from echinoderms and their structure-activity relationship. *Chem. Pharm. Bull.*, 2007; 55: 462-463
- [51] Karlsson K.A.: Biological Membranes. W: D. Chapman (Ed.), Academic Press, London, 1982: 1-74
- [52] Karlsson K.A.: Microbial recognition of target-cell glycoconjugates. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 1995; 5: 622-635
- [53] Kawashima N., Yoon S.J., Itoh K., Nakayama K.: Tyrosine kinase

- activity of epidermal growth factor receptor is regulated by GM3 binding through carbohydrate to carbohydrate interactions. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 6147-6155
- [54] Kątnik-Prastowska I.: Struktura i biologia kwasów sjałowych. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2003; 12: 653-663
- [55] Kim H.J., Chae S.C., Lee D.K., Chromy B., Lee S.C., Park Y.C., Klein W.L., Krafft G.A., Hong S.T.: Selective neuronal degeneration induced by soluble oligomeric amyloid beta protein. *FASEB J.*, 2003; 17: 118-120
- [56] Kim S.I., Yi J.S., Ko Y.G.: Amyloid β oligomerization is induced by brain lipid rafts. *J. Cell. Biochem.*, 2006; 99: 878-889
- [57] Kittaka D., Itoh M., Ohmi Y., Kondo Y., Fukumoto S., Urano T., Tajima O., Furukawa K., Furukawa K.: Impaired hypoglossal nerve regeneration in mutant mice lacking complex gangliosides: down-regulation of neurotrophic factors and receptors as possible mechanisms. *Glycobiology*, 2008; 18: 509-516
- [58] Klenk E.: Über die Ganglioside, eine neue Gruppe von zuckerhaltigen Gehirnlipoiden. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 1942; 273: 76-86
- [59] Klingel R., Heibges A., Fassbender C.: Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies - perspectives for immunoadsorption. *Atheroscler. Suppl.*, 2013; 14: 161-165
- [60] Krajnc D., Wemlinger T.A., Neff N.H., Hadjiconstantinou M.: Neonatal hypoxia: early neurotransmitter responses and the consequences of treatment with GM1 ganglioside. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994; 271: 1299-1305
- [61] Kurek K., Piotrowska D.M., Wiesiołek P., Chabowski A., Żendzian-Piotrowska M.: Rola sfingolipidów w układzie pokarmowym. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 868-875
- [62] Kusunoki S., Kaida K.: Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and related disorders. *J. Neurochem.*, 2011; 116: 828-832
- [63] Kwak D.H., Seo B.B., Chang K.T., Choo Y.K.: Roles of gangliosides in mouse embryogenesis and embryonic stem cell differentiation. *Exp. Mol. Med.*, 2011; 43: 379-388
- [64] Ladisch S., Kitada S., Hays E.F.: Gangliosides shed by tumor cells enhance tumor formation in mice. *J. Clin. Invest.*, 1987; 79: 1879-1882
- [65] Ledeen R.W., Wu G.: Ganglioside function in calcium homeostasis and signaling. *Neurochem. Res.*, 2002; 27: 637-647
- [66] Ledeen R., Wu G.: New findings on nuclear gangliosides: overview on metabolism and function. *J. Neurochem.*, 2011; 116: 714-720
- [67] Levental I., Grzybek M., Simons K.: Greasing their way: lipid modifications determine protein association with membrane rafts. *Biochemistry*, 2010; 49: 6305-6316
- [68] Lewartowska A., Pacuska T., Adler G., Panasiwicz M., Wojciechowska W.: Ganglioside reactive antibodies of IgG and IgM class in sera of patients with differentiated thyroid cancer. *Immunol. Lett.*, 2002; 80: 129-132
- [69] Lopez P.H., Schnaar R.L.: Gangliosides in cell recognition and membrane protein regulation. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2009; 19: 549-557
- [70] Maccioni H.J.: Glycosylation of glycolipids in the Golgi complex. *J. Neurochem.*, 2007; 103 (Suppl. 1): 81-90
- [71] Marquina G., Waki H., Fernandez L.E., Kon K., Carr A., Valiente O., Perez R., Ando S.: Gangliosides expressed in human breast cancer. *Cancer Res.*, 1996; 56: 5165-5171
- [72] Marzesco A.M., Wilsch-Bräuninger M., Dubreuil V., Janich P., Langenfeld K., Thiele C., Huttner W.B., Corbeil D.: Release of extracellular membrane vesicles from microvilli of epithelial cells is enhanced by depleting membrane cholesterol. *FEBS Lett.*, 2009; 583: 897-902
- [73] Mattson M.P.: Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 2004; 430: 631-639
- [74] McJarrow P., Schnell N., Jumpsen J., Clandinin T.: Influence of dietary gangliosides on neonatal brain development. *Nutr. Rev.*, 2009; 67: 451-463
- [75] Miklavcic J.J., Schnabl K.L., Mazurak V.C., Thomson A.B., Clandinin M.T.: Dietary ganglioside reduces proinflammatory signaling in the intestine. *J. Nutr. Metab.*, 2012; 2012: 280286
- [76] Mocchetti I.: Exogenous gangliosides, neuronal plasticity and repair, and the neurotrophins. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2005; 62: 2283-2294
- [77] Molander-Melin M., Blennow K., Bogdanovic N., Dellheden B., Månsson J.E., Fredman P.: Structural membrane alterations in Alzheimer brains found to be associated with regional disease development; increased density of gangliosides GM1 and GM2 and loss of cholesterol in detergent-resistant membrane domains. *J. Neurochem.*, 2005; 92: 171-182
- [78] Mori K., Mahmood M.I., Neya S., Matsuzaki K., Hoshino T.: Formation of GM1 ganglioside clusters on the lipid membrane containing sphingomyelin and cholesterol. *J. Phys. Chem. B*, 2012; 116: 5111-5121
- [79] Mrówczyńska L., Lindqvist C., Iglič A., Hägerstrand H.: Spontaneous curvature of ganglioside GM1 - effect of cross-linking. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012; 422: 776-779
- [80] Nagafuku M., Okuyama K., Onimaru Y., Suzuki A., Odagiri Y., Yamashita T., Iwasaki K., Fujiwara M., Takayanagi M., Ohno I., Inokuchi J.: CD4 and CD8 T cells require different membrane gangliosides for activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012; 109: E336-E342
- [81] Neumann S., van Meer G.: Sphingolipid management by an orchestra of lipid transfer proteins. *Biol. Chem.*, 2008; 389: 1349-1360
- [82] Ohmi Y., Ohkawa Y., Yamauchi Y., Tajima O., Furukawa K., Furukawa K.: Essential roles of gangliosides in the formation and maintenance of membrane microdomains in brain tissues. *Neurochem. Res.*, 2012; 37: 1185-1191
- [83] Park E.J., Suh M., Ramanujam K., Steiner K., Begg D., Clandinin M.T.: Diet-induced changes in membrane gangliosides in rat intestinal mucosa, plasma and brain. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005; 40: 487-495
- [84] Pascher I., Sundell S.: Molecular arrangements in sphingolipids. The crystal structure of cerebroside. *Chem. Phys. Lipids*, 1977; 20: 175-191
- [85] Pei B., Chen J.W.: More ordered, convex ganglioside-enriched membrane domains: the effects of GM1 on sphingomyelin bilayers containing a low level of cholesterol. *J. Biochem.*, 2003; 134: 575-581
- [86] Pope-Coleman A., Tinker J.P., Schneider J.S.: Effects of GM1 ganglioside treatment on pre- and postsynaptic dopaminergic markers in the striatum of parkinsonian monkeys. *Synapse*, 2000; 36: 120-128
- [87] Posse de Chaves E., Sipione S.: Sphingolipids and gangliosides of the nervous system in membrane function and dysfunction. *FEBS Lett.*, 2010; 584: 1748-1759
- [88] Ramagopalan S.V., Guimond C., Criscuoli M., Dyment D.A., Orton S.M., Yee I.M., Ebers G.C., Sadovnick D.: Congenital abnormalities and multiple sclerosis. *BMC Neurol.*, 2010; 10: 115
- [89] Randall D.P.: Guillain-Barré syndrome. *Dis. Mon.*, 2010; 56: 256-261
- [90] Ruan S., Raj B.K., Lloyd K.O.: Relationship of glycosyltransferases and mRNA levels to ganglioside expression in neuroblastoma and melanoma cells. *J. Neurochem.*, 1999; 72: 514-521
- [91] Saito M., Sugiyama K.: Major and c-series gangliosides in lenticular tissues: mammals to molluscs. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.*, 2001; 130: 313-321
- [92] Sargeant T.J., Drage D.J., Wang S., Apostolakis A.A., Cox T.M., Cachón-González M.B.: Characterization of inducible models of Tay-Sachs and related disease. *PLoS Genet.*, 2012; 8: e1002943

- [93] Schengrund C.L.: Lipid rafts: keys to neurodegeneration. *Brain Res. Bull.*, 2010; 82: 7-17
- [94] Schneider J.S., Roeltgen D.P., Mancall E.L., Chapas-Crilly J., Rothblat D.S., Tatarian G.T.: Parkinson's disease: improved function with GM1 ganglioside treatment in a randomized placebo-controlled study. *Neurology*, 1998; 50: 1630-1636
- [95] Schneider J.S., Sendek S., Daskalakis C., Cambi F.: GM1 ganglioside in Parkinson's disease: results of a five year open study. *J. Neurol. Sci.*, 2010; 292: 45-51
- [96] Senn H.J., Orth M., Fitzke E., Wieland H., Gerok W.: Gangliosides in normal human serum. Concentration, pattern and transport by lipoproteins. *Eur. J. Biochem.*, 1989; 181: 657-62
- [97] Silveira e Souza A.M., Trindade E.S., Jamur M.C., Oliver C.: Gangliosides are important for the preservation of the structure and organization of RBL-2H3 mast cells. *J. Histochem. Cytochem.*, 2010; 58: 83-93
- [98] Simons K., Sampaio J.L.: Membrane organization and lipid rafts. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2011; 3: a004697
- [99] Simons M., Friedrichson T., Schulz J.B., Pitto M., Masserini M., Kurzchalia T.V.: Exogenous administration of gangliosides displaces GPI-anchored proteins from lipid microdomains in living cells. *Mol. Biol. Cell*, 1999; 10: 3187-3196
- [100] Sonnino S., Aureli M., Loberto N., Chigorno V., Prinetti A.: Fine tuning of cell functions through remodeling of glycosphingolipids by plasma membrane-associated glycohydrolases. *FEBS Lett.*, 2010; 584: 1914-1922
- [101] Sonnino S., Chigorno V., Aureli M., Masilamani A.P., Valsecchi M., Loberto N., Prioni S., Mauri L., Prinetti A.: Role of gangliosides and plasma membrane-associated sialidase in the process of cell membrane organization. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2011; 705: 297-316
- [102] Sonnino S., Mauri L., Chigorno V., Prinetti A.: Gangliosides as components of lipid membrane domains. *Glycobiology*, 2007; 17: 1R-13R
- [103] Sonnino S., Prinetti A.: Gangliosides as regulators of cell membrane organization and functions. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010; 688: 165-184
- [104] Sorice M., Garofalo T., Misasi R., Manganello V., Vona R., Malorni W.: Ganglioside GD3 as a raft component in cell death regulation. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2012; 12: 376-382
- [105] Sottocornola E., Misasi R., Mattei V., Ciarlo L., Gradini R., Garofalo T., Berra B., Colombo I., Sorice M.: Role of gangliosides in the association of ErbB2 with lipid rafts in mammary epithelial HC11 cells. *FEBS J.*, 2006; 273: 1821-1830
- [106] Steenackers A., Vanbeselaere J., Cazet A., Bobowski M., Rombouts Y., Colomb F., Le Bourhis X., Guérardel Y., Delannoy P.: Accumulation of unusual gangliosides G(Q3) and G(P3) in breast cancer cells expressing the G(D3) synthase. *Molecules*, 2012; 17: 9559-9572
- [107] Stromberg N., Nyholm P.G., Pascher I., Normark S.: Saccharide orientation at the cell surface affects glycolipid receptor function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 9340-9344
- [108] Susuki K., Baba H., Tohyama K., Kanai K., Kuwabara S., Hirata K., Furukawa K., Furukawa K., Rasband M.N., Yuki N.: Gangliosides contribute to stability of paranodal junctions and ion channel clusters in myelinated nerve fibers. *Glia*, 2007; 55: 746-757
- [109] Susuki K., Yuki N., Schafer D.P., Hirata K., Zhang G., Funakoshi K., Rasband M.N.: Dysfunction of nodes of Ranvier: a mechanism for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Exp. Neurol.*, 2012; 233: 534-542
- [110] Svennerholm L.: Ganglioside designation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1980; 125: 11
- [111] Swick T.J.: Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Parkinsons Dis.*, 2012; 2012: 205471
- [112] Taube S., Jiang M., Wobus C.E.: Glycosphingolipids as receptors for non-enveloped viruses. *Viruses*, 2010; 2: 1011-1049
- [113] Taylor M., Moore S., Mourtas S., Niarakis A., Re F., Zona C., La Ferla B., Nicotra F., Masserini M., Antimisari S.G., Gregori M., Allsop D.: Effect of curcumin-associated and lipid ligand-functionalized nanoliposomes on aggregation of the Alzheimer's A β peptide. *Nanomedicine*, 2011; 7: 541-550
- [114] Tchoghandjian A., Baeza N., Colin C., Cayre M., Metellus P., Beclin C., Ouafik L., Figarella-Branger D.: A2B5 cells from human glioblastoma have cancer stem cell properties. *Brain Pathol.*, 2010; 20: 211-221
- [115] Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., Waknitz M.A., Swiergiel J.J., Marshall V.S., Jones J.M.: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998; 282: 1145-1147
- [116] Trams E.G., Giuffrida L.E., Karmen A.: Gas chromatographic analysis of long chain fatty acids in gangliosides. *Nature*, 1962; 193: 680-681
- [117] Tsai Y.F., Shih C.H., Su Y.T., Yao C.H., Lian J.F., Liao C.C., Hsia C.W., Shui H.A., Rani R.: The total synthesis of a ganglioside Hp-s1 analogue possessing neuritogenic activity by chemoselective activation glycosylation. *Org. Biomol. Chem.*, 2012; 10: 931-934
- [118] Uncini A.: A common mechanism and a new categorization for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Exp. Neurol.*, 2012; 235: 513-516
- [119] Valentino P., Labate A., Nisticò R., Pirritano D., Cerasa A., Liguori M., Bastone L., Crescibene L., Quattrone A.: Anti-GM1 antibodies are not associated with cerebral atrophy in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2009; 15: 114-115
- [120] van Doorn P.A., Ruts L., Jacobs B.C.: Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.*, 2008; 7: 939-950
- [121] Vázquez A.M., Rodríguez-Zhurbenko N., López A.M.: Anti-ganglioside anti-idiotypic vaccination: more than molecular mimicry. *Front. Oncol.*, 2012; 2: 170
- [122] Vetrivel K.S., Thinakaran G.: Membrane rafts in Alzheimer's disease beta-amyloid production. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1801: 860-867
- [123] Weber M.S., Hemmer B., Cepok S.: The role of antibodies in multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2011; 1812: 239-245
- [124] Wiegandt H.: Insect glycolipids. *Biochim. Biophys. Acta*, 1992; 1123: 117-126
- [125] Willison H.J., Yuki N.: Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain*, 2002; 125: 2591-2625
- [126] Wu G., Lu Z.H., Kulkarni N., Amin R., Ledeen R.W.: Mice lacking major brain gangliosides develop parkinsonism. *Neurochem. Res.*, 2011; 36: 1706-1714
- [127] Xu Y.H., Barnes S., Sun Y., Grabowski G.A.: Multi-system disorders of glycosphingolipid and ganglioside metabolism. *J. Lipid Res.*, 2010; 51: 1643-1675
- [128] Yamashita T., Hashimoto A., Haluzik M., Mizukami H., Beck S., Norton A., Kono M., Tsuji S., Daniotti J.L., Werth N., Sandhoff R., Sandhoff K., Proia R.L.: Enhanced insulin sensitivity in mice lacking ganglioside GM3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 3445-3449
- [129] Yanagisawa K.: Pathological significance of ganglioside clusters in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 2011; 116: 806-812
- [130] Yanagisawa K., Odaka A., Suzuki N., Ihara Y.: GM1 ganglioside-bound amyloid beta-protein (A β): a possible form of preamyloid in Alzheimer's disease. *Nat. Med.*, 1995; 1: 1062-1066
- [131] Yu J., Vodyanik M.A., Smuga-Otto K., Antosiewicz-Bourget J., Frane J.L., Tian S., Nie J., Jonsdottir G.A., Ruotti V., Stewart R., Slukvin I.I., Thomson J.A.: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*, 2007; 318: 1917-1920

- [132] Yu R.K., Bieberich E., Xia T., Zeng G.: Regulation of ganglioside biosynthesis in the nervous system. *J. Lipid Res.*, 2004; 45: 783-793
- [133] Yu R.K., Nakatani Y., Yanagisawa M.: The role of glycosphingolipid metabolism in the developing brain. *J. Lipid Res.*, 2009; 50 (Suppl. 1): S440-S445
- [134] Yu R.K., Tsai Y.T., Ariga T., Yanagisawa M.: Structures, biosynthesis, and functions of gangliosides - an overview. *J. Oleo Sci.*, 2011; 60: 537-544
- [135] Zaprianova E., Majtényi K., Deleva D., Mikova O., Filchev A., Sultanov B., Kolyovska V., Sultanov E., Christova L., Kmetska X., Georgiev D.: Serum IgG and IgM ganglioside GM1 antibodies in patients with multiple sclerosis. *Ideggyogy. Sz.*, 2004; 57: 94-99
- [136] Zhang Y.P., Huang Q.L., Zhao C.M., Tang J.L., Wang Y.L.: GM1 improves neurofascin155 association with lipid rafts and prevents rat brain myelin injury after hypoxia-ischemia. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2011; 44: 553-561

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.