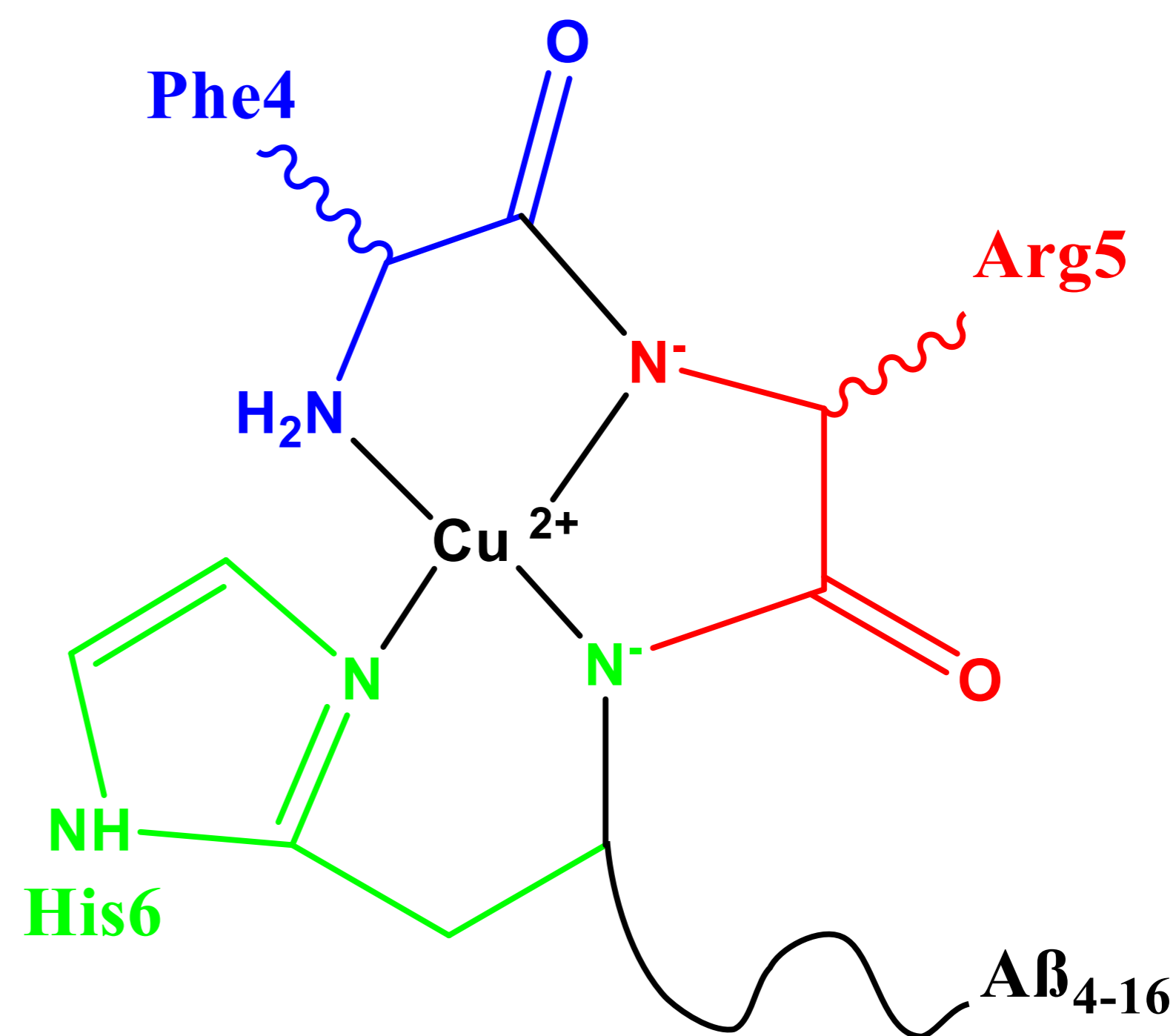


WPLYW pH ROZTWORU NA PROCES UTLENIANIA JONÓW MIEDZI ZWIĄZANYCH Z A β (4-16)

Natalia Baran, Martin Jönsson – Niedziółka, Magdalena Z. Wiloch
Instytut Chemii Fizycznej PAN, ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa
mwiloch@ichf.edu.pl

CZYM JEST CHOROBA ALZHEIMERA?

Choroba Alzheimera jest nieuleczalną i postępującą chorobą neurodegeneracyjną. Dotyka aż 10% osób po 65 roku życia i nawet 30% po 85. Według statystyk obecnie na całym świecie jest chorych 47 milionów ludzi, a liczba ta w ciągu 30 następnych lat gwałtownie wzrośnie, ze względu na wydłużającą się długość życia pacjentów. Fundamentalną rolę w patogenezie choroby odgrywają złoże β -amyloidów. Cząsteczki tych peptydu agregują, tworząc oligomery, których różne postacie są toksyczne dla komórek nerwowych. Dwoma najczęściej występującymi β -amyloidami są A β (1-42) oraz A β (4-42). Oba te peptydy wiążą jony miedzi(II), jednak powstające kompleksy różnią się właściwościami. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy kompleks A β (1-42)-Cu(II) odpowiedzialny się za tworzenie reaktywnych form tlenu (ang. ROS), natomiast kompleks A β (4-42)-Cu(II) ze względu na swoją budowę uniemożliwia powstawanie ROS.



Rys. 1. Proponowane miejsce wiązania jonu miedzi przez peptyd A β (4-16). Na podstawie [1].

PEPTYD A β (4-16)

Peptyd A β (4-16) to modelowy związek, który powszechnie stosuje się w badaniu właściwości kompleksów występującego w organizmie A β (4-42).

- Peptyd A β (4-16) składa się z sekwencji 13 aminokwasów: FRGDSGYEVHHQK.
- Jest pochodną typu ATCUN (z ang. the amino terminal Cu(II)- and Ni(II)-binding motif).
- W sekwencji aminokwasowej występuje tyrozyna (oznaczona jako Y), jest to aminokwas redoks aktywny.
- Potencjał utleniania tyrozyny zależy od pH roztworu.

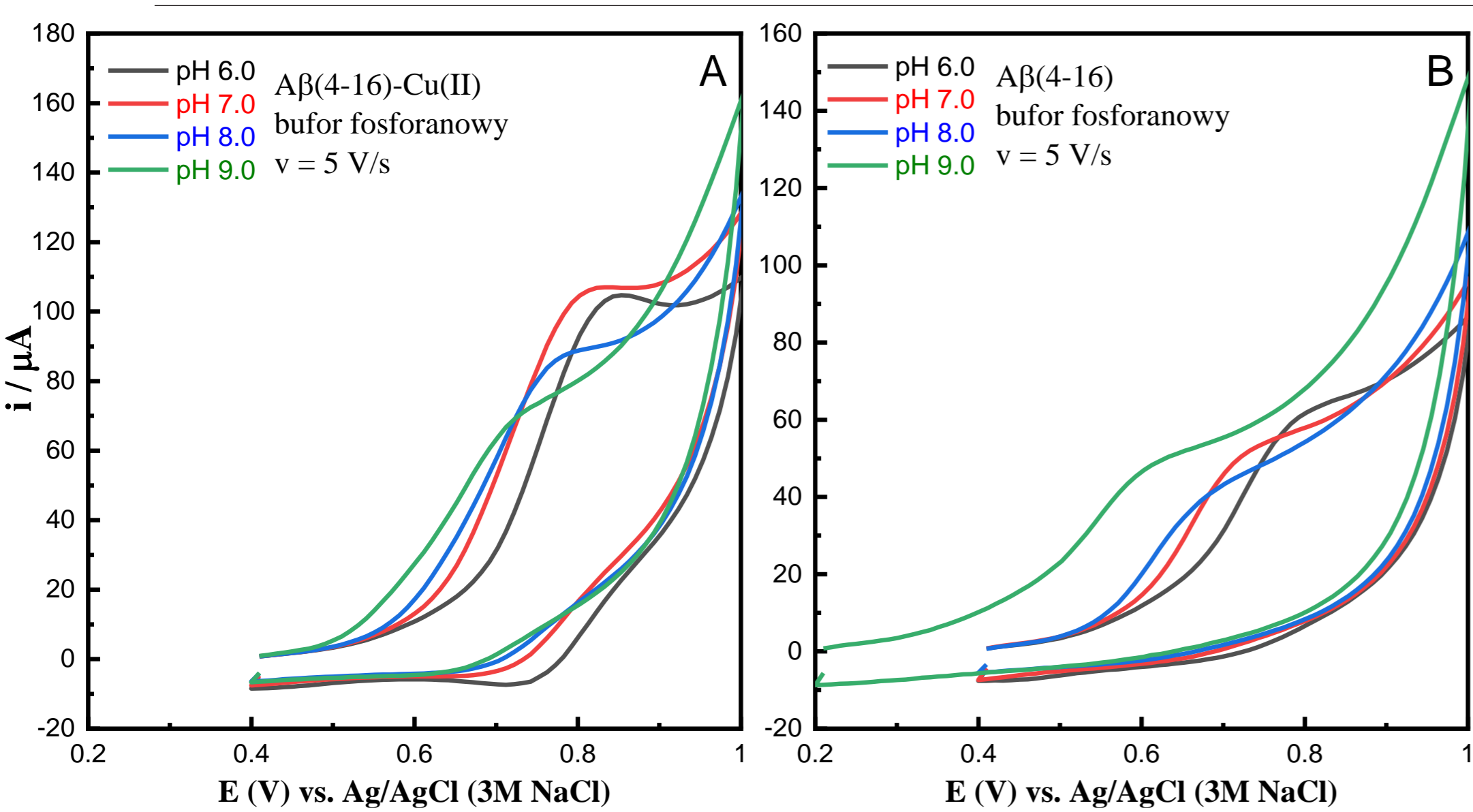
Warunki pomiarowe

- Technika: voltamperometria cykliczna
- Szybkość zmian potencjału od 0,02 do 5 V/s
- Badany roztwór: bufor fosforanowy
- Pomiarzy zostały wykonane w roztworach o wartościach pH 5 do 10
- Badany układ:

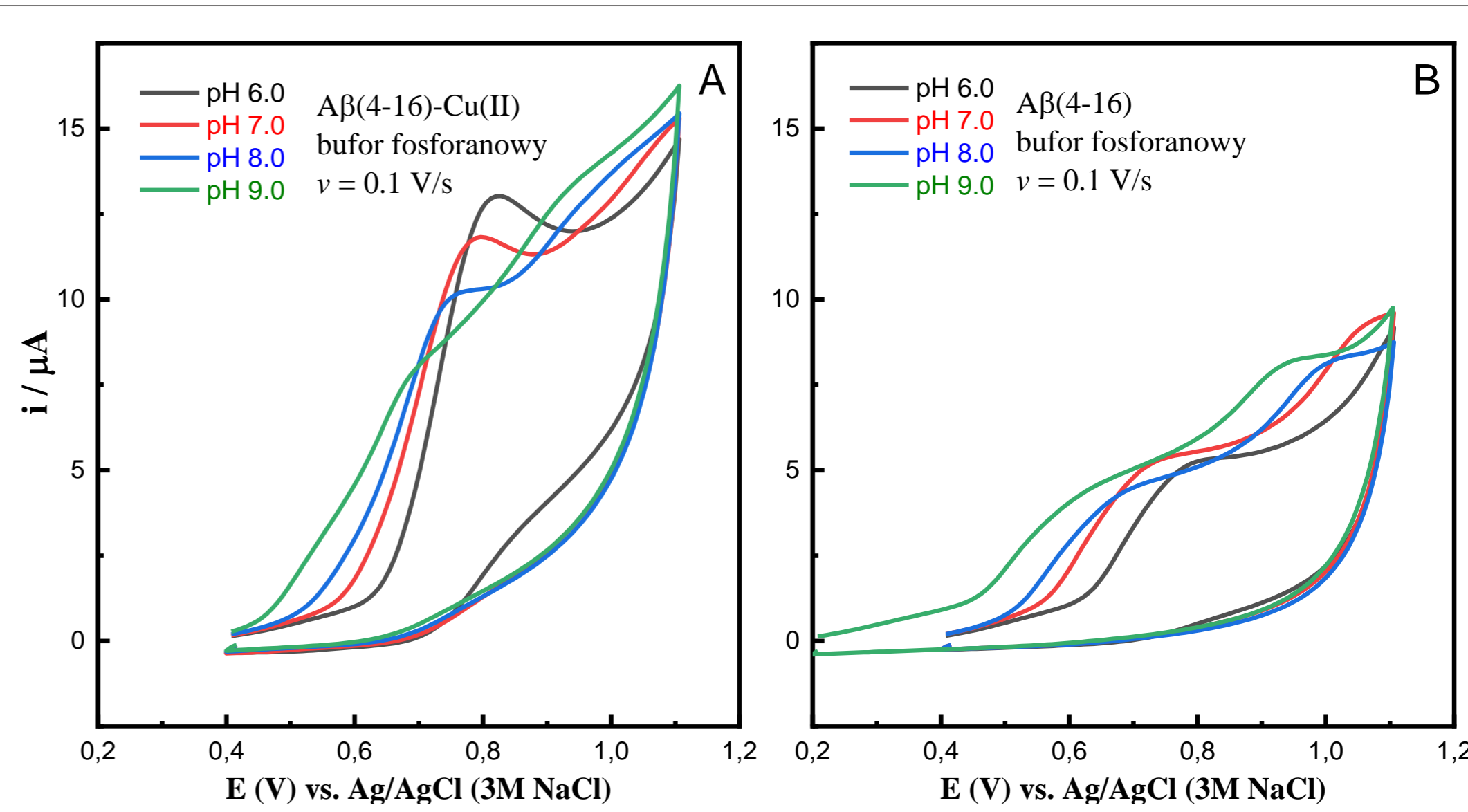


KOMPLEKS A β (4-16)-Cu(II)

- Peptyd ten tworzy kompleksy z jonami miedzi(II) w pH wyższym niż 5 o strukturze 4N; jon miedzi(II) związany jest z czterema atomami azotu (rysunek 1).
- Struktura 4N to struktura płaskiego kwadratu.
- Sekwencja wiążąca jony miedzi(II) to: FRH
- W związku kompleksowym Cu(II)-A β (4-16) centrum metaliczne ulega reakcji Cu(II)/Cu(III).
- Potencjał utleniania jonów miedzi(II) związanych w kompleksie Cu(II)-A β (4-16), tak jak potencjał utleniania Y, zależy od pH roztworu.



Rys. 2: CV zarejestrowane w zakresie 2A: od 0,4 do 1 V dla A β (4-16)-Cu(II); 2B: od 0,2 do 1 V dla A β (4-16); szybkość skanowania 5 mV/s



Rys. 3: CV zarejestrowane w zakresie 3A: 1A: od 0,4 do 1 V dla A β (4-16)-Cu(II); 3B: od 0,2 do 1 V dla A β (4-16); szybkość skanowania 0,1 mV/s

Wnioski

- Tyrozyna (Y) będąca 10 aminokwasem w sekwencji peptydu ulega nieodwracalnemu procesowi utleniania.
- Proces utleniania Y zależy od pH roztworu. Im wyższe pH tym utlenianie zachodzi przy niższym potencjale.
- Niezależnie od zastawianej zmiany szybkości potencjału dla Y nie obserwowano pików redukcji.
- Obecność Y w łańcuchu peptydowym wymusza mechanizm EC.
- Reakcja Cu(II)-A β (4-16)/Cu(III)-A β (4-16) również zależy od pH roztworu. W wyższym pH utlenianie zachodzi przy niższym potencjale.

→ Przy szybkości zmian potencjału równej 5000 mV/s w roztworach o niższych wartościach pH można zaobserwować pik redukcji Cu(III)/Cu(II) o małym natężeniu prądu (rys. 2A), dla szybkości 100 mV/s nie zaobserwowano pików redukcji.

→ Otrzymano liniowe zależności prądu od pierwiastka zmian potencjału zarówno dla utleniania tyrozyny jak i procesu Cu(II)/Cu(III), zatem badane procesy mają charakter dyfuzyjny.

→ Wartości natężenia prądu dla kompleksów są wyższe niż dla apo peptydu co związane jest z wymianą elektronów, dla apo peptydu wymienia się 1 elektron.

