

# Patomechanizm działania białek amyloidogennych w etiologii encefalopatii gąbczastych oraz chorobie Alzheimerera

BARBARA KOSOWSKA, MAŁGORZATA TOKARSKA, ANDRZEJ JANUSZEWSKI, GRAŻYNA BEDNAREK-TUPIKOWSKA\*, ZYGMUNT ZDROJEWICZ\*

Pracownia Biologii Molekularnej Katedry Genetyki Zwierząt Wydziału Biologii i Hodowli Zwierząt AR, ul. Koźuchowska 7, 51-631 Wrocław

\*Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław

Kosowska B., Tokarska M., Januszewski A., Bednarek-Tupikowska G., Zdrojewicz Z.

## Pathomechanism of amyloidogenic protein's activity in aetiology of spongiform encephalopathies and Alzheimer's disease

### Summary

The article presents a wide range of results of the studies on amyloidogenic proteins role in spongiform encephalopathies pathogenesis (prion) and Alzheimer's disease (presenilins 1 and 2, beta amyloid precursor protein – APP, apolipoprotein E4). It also describes Amyloidogenic proteins and presents recent opinions on the molecular mechanism of protein conversion resulting in the creation of fibre precursors and subsequently-formed amyloid fibrils. Prion is, so far, the only known amyloidogenic protein with infectious abilities which can cross the species barrier. Hypothetical functions and role of cell protein – prion, its proof and models are presented concerning this protein conformer's participation in human and animals prion diseases pathogenesis – as formulated by Prusiner, Gajdusek, Lansbury and their colleagues.

Finally, the article presents amyloidogenic proteins, isolated over the past few years and responsible for different forms of Alzheimer's disease (AD): presenilin 1 (its mutations cause 75% of the most severe AD form), presenilin 2 (responsible for 15% of AD cases), beta amyloid precursor protein (APP), related to 10% of AD cases, and apolipoprotein E4 – responsible for AD susceptibility at the final stage of life (over 80 years).

**Keywords:** spongiform encephalopathies, Alzheimer disease, amyloidogenic proteins

Tworzenie i gromadzenie włókien amyloidu w przestrzeni pozakomórkowej oraz wewnątrz komórek jest zjawiskiem znanym w różnych chorobach ludzi i zwierząt. Poznano dotychczas 19 białek amyloidogennych, które poprzez zmiany konformacji mogą się sprzęgać nieprawidłowo i tworzyć prekursorów włókien, a następnie włókna o wielkości od 60 do 100 Å (15). Polimeryzacja włókien odbywa się bardzo szybko (*in vitro* 1 nm/min) (32). Włókna amyloidowe kumulując się powodują dysfunkcję narządu. Pomimo narządowej specyficzności danej amyloidozy, efekt spichrzania ma często charakter ogólnoustrojowy. Charakterystyczną cechą konformacji każdego białka amyloidu, jest przewaga obszarów pofałdowanych beta nad liczbą helis alfa (przeciwnie niż w białku niepatogennym). Zmiana konformacji białka dokonuje się z reguły bez naruszenia jego struktury pierwszorzędowej, uwarunkowanej genetycznie. Regularne elementy struktury drugorzędowej – helisy alfa oraz obszary pofałdowań beta, a także konformacje nieregularne są kształtowane po-

przez różne możliwości trójwymiarowego powiązania wszystkich atomów z pozostałymi, biorąc udział w tworzeniu struktury trzeciorzędowej. Zmiana konformacji polega na rozerwaniu i powtórny wytworzeniu sił niekwalencyjnych stabilizujących nową strukturę. Każde białko może mieć ogromną liczbę możliwych konformacji, ale tylko niektóre z nich mają sens biologiczny.

Wszystkie białka amyloidogenne wykazują wspólne cechy fizykochemiczne: dwułamność w świetle spolaryzowanym po zabarwieniu czerwienią Kongo, żółtozieloną fluorescencję po wybarwieniu tioflawiną S oraz barwienie odczynnikami Melzera na niebiesko podobnie do skrobi. Niektóre z konformerów białek oprócz odmiennej budowy przestrzennej, różnią się także sekwencją aminokwasów (efekt mutacji), niektóre zaś długością łańcucha aminokwasowego – co może być zarówno efektem mutacji, jak i częściowej proteolizy łańcucha aminokwasowego.

Wszystkie dziedziczne amyloidozy są schorzeniami autosomalnymi dominującymi.

Powstawanie włókien amyloidowych z omawianych białek, powoduje przejście ich ze stanu rozpuszczalnego w formę włóknistą, nierozpuszczalną. Zmiana ta prawdopodobnie dokonuje się w tym samym czasie i równowadze ze swą wyjściową, niewłóknistą formą (1). Proces samoagregacji konformerów białek wiodący do powstania włókien amyloidalnych jest słabo poznanym zjawiskiem. Wiadomo, że agregacja wymaga częściowej ekspozycji hydrofobowego jądra rozpuszczalnej, natywnej formy białka (1, 14). Nieznane są także mechanizmy interakcji międzycząsteczkowych, które prowadzą do powstania włókien amyloidu.

Obecnie uważa się, iż amyloidozy są powszechnymi w świecie zwierząt patologiami, wykrywanymi zarówno u pro- jak i eukariontów. Coraz częściej rozważa się istnienie interakcji białko-białko, która może stanowić powszechną i fundamentalną zasadę biologii, mającą na celu wzmocnienie cech strukturalnych molekuly białka (1). Postuluje się, że patomechanizm takich współdziałań może prowadzić do różnych zaburzeń, w tym do powstania amyloidoz (1, 28).

Najbardziej intensywnie badanym białkiem amyloidogennym jest niewątpliwie prion, co do którego dowiedziono, że jako jedyne może być białkiem także infekcyjnym, pokonującym nawet barierę gatunkową.

### Prion

Nazwa „prion” pochodzi od określenia: proteinaceous infectious particles – oznaczającego białkowe cząsteczki infekcyjne. Choroby prionowe (wszystkie śmiertelne) określane są terminem gąbczastych encefalopatii (spongiform encephalopathies). Do najważniejszych należą: schorzenia zakaźne ludzi i zwierząt (najbardziej znane to kuru, gąbczasta encefalopatia bydła – BSE oraz trzęsawka owiec – scrapie), schorzenia dziedziczne (zespół Gerstmana-Sträusslera-Scheinkera – GSS oraz śmiertelna rodzinna bezsenność – FFI), a także choroba Creutzfeldta-Jacoba (CJD), występująca w trzech formach – sporadycznej, infekcyjnej oraz dziedzicznej.

Wiedza o roli prawidłowego białka prionowego (PrP<sup>c</sup>) w organizmie jest nadal bardzo ograniczona. Białko PrP<sup>c</sup> związane jest głównie z błoną komórkową neuronów. Jego funkcją jest prawdopodobnie odżywianie komórek Purkiniego w mózdzku. Pierwotnym produktem genu PrP jest białko prekursorowe PrP<sup>c</sup> o masie 33-35 kDa. Białko patogenne identyfikowane w amyloidozach mózgowych – PrP<sup>sc</sup> (sc – od scrapie), o masie 27-30 kDa jest produktem ograniczonej proteolizy większego białka prekursorowego (14). Białka te różnią się niektórymi właściwościami fizykochemicznymi, m.in. PrP<sup>c</sup> po trawieniu proteinazą K ulega całkowitej proteolizie, zaś PrP<sup>sc</sup> jedynie częściowej. Zsyntetyzowane białko PrP<sup>c</sup>, po przemieszczeniu na zewnątrz komórki, zostaje zakotwiczone w błonie komórkowej. Fosfolipaza C degradując część kotwiczącą uwalnia PrP<sup>c</sup>, które ulega przypuszczalnie endocytozie. Jest to prawdopodobny moment konwersji PrP<sup>c</sup> → PrP<sup>sc</sup>. Następnie PrP<sup>sc</sup> gromadzi się w lizosomach

neuronów. Przeładowanie lizosomów białkiem PrP<sup>sc</sup> powoduje ich pęknięcie i uwalnianie enzymów lizosomalnych, które niszczą cytoszkielet komórki, powodując jej śmierć. Gdy następuje śmierć komórki, PrP<sup>sc</sup> uwalnia się do przestrzeni pozakomórkowej, skąd jest częściowo fagocytowany przez inne komórki, w których dochodzi do analogicznej transformacji PrP<sup>c</sup> w PrP<sup>sc</sup> (1, 28). W badaniach homogenatów mózgu pacjentów chorych na pasażowalne i dziedziczne amyloidozy, białko PrP<sup>sc</sup> jest często widoczne w postaci „włókien towarzyszących scrapie”, których cechy odpowiadają kryteriom włókien amyloidu (8). Złogi amyloidu są toksyczne także dla komórek neurogleju (astrocytów) (3).

Obecnie prawie powszechnie uznaje się dowody i modele przedstawione przez Prusinerę oraz zespoły Gajduska i Lansbury'ego, które całkowicie akceptują tezę o wyłączności udziału konformerów tego samego białka w patogenezie chorób prionowych. Prusiner (28), stawiając tezę o zmianie konformacji prionu PrP<sup>c</sup> w strukturę patogenną PrP<sup>sc</sup>, zaproponował model nazwany „template directed refolding” (ukierunkowane rozwijanie matrycy), w którym postuluje, że fizyczne interakcje białko-białko między PrP<sup>c</sup> a PrP<sup>sc</sup> są wstępem do zmiany ich konformacji, będącej istotą patogenezы chorób prionowych. Z kolei, zespoły Gajduska (4) oraz Lansbury'ego (14) sugerują, że PrP<sup>c</sup> i PrP<sup>sc</sup> znajdują się w termodynamicznej równowadze w prawdopodobnie wyspecjalizowanych kompartmentach błony komórkowej neuronów, gdzie występuje PrP<sup>c</sup>. Ich hipoteza zakłada, że monomeryczny PrP<sup>sc</sup> jest normalnym składnikiem komórek (w hipotezie Prusinerę takim składnikiem jest PrP<sup>c</sup>), a czynnik infekcyjny jest multimerem, agregatem PrP<sup>sc</sup>, który rozrasta się przez wyłapywanie monomerów PrP<sup>sc</sup> z otoczenia. Infekcyjność wzrasta, gdy agregat PrP<sup>sc</sup> staje się tak duży, że rozpada się na mniejsze jądra (nucleation), które są „wysiewane” (seeding), a każde z nich jest zdolne do wyłapywania PrP<sup>sc</sup> ze środowiska. Pomimo dużego wysiłku matematycznego i eksperymentalnego, wciąż nie jest jasne, która z tych dwóch hipotez – o ile w ogóle, jest prawidłowa.

Mechanizm konwersji wszystkich białek amyloidogennych wiodący do formy patogennej, wykazuje wiele analogii. Może się okazać, że dotyczą one także możliwości transmisji innej niż prionowa amyloidozy między osobnikami tego samego gatunku, a nawet między osobnikami różnych gatunków, szczególnie w przypadku, gdy określone białko ma budowę silnie konserwatywną. Sugestie te oparte są o wyniki prac autorów, którzy przenieśli dziedziczny syndrom GSS z ludzi na małpy (4) oraz dziedziczną postać CJD z ludzi na myszy (16).

Krokiem milowym w badaniu prionoz, było znalezienie związku między dziedzicznymi formami chorób prionowych a mutacjami w genie prionu. Niektóre przypadki genetyczne chorób prionowych wskazują na istnienie trzeciego białka, wstępnie zwanego białkiem X, które może działać jako opiekun molekular-

ny (chaperon) i ułatwiać konwersję PrP<sup>c</sup> w PrP<sup>sc</sup> (1). Wiele mutacji w ludzkim genie PrP<sup>c</sup> prowadzi do substitucji aminokwasowych w obrębie wszystkich czterech helis alfa oraz w domenach leżących na ich granicy. Podstawienie innego aminokwasu w tych newralgicznych miejscach może destabilizować strukturę łańcucha peptydowego i zwiększać prawdopodobieństwo konwersji helis alfa do pofałdowań typu beta. Wykazano bowiem, że mutacje powstałe poza tymi newralgicznymi rejonami nie mają wpływu na stabilność helis alfa (21).

Jedna z wykrytych mutacji genu prionu dotycząca kodonu 129 powoduje, że triplet ten może kodować metioninę lub walinę. Badania chorych z dwiema formami CJD: jatrogenną oraz sporydyczną wykazały, że przeważali w obu grupach pacjenci homozygotyczni (met/met i wal/wal) (27). Wydaje się więc, że homozygotyczność podnosi ryzyko zachorowania, zaś heterozygotyczność zmniejsza. Przewaga selekcyjna heterozygot polega prawdopodobnie na produkowaniu dwóch różniących się od siebie białek PrP<sup>c</sup> konkurujących w przemianie, co pozwala na bardziej efektywną kontrolę (hamowanie) replikacji prionów.

Interesujące wyniki uzyskano u myszy ze znokautowanym genem PrP. Wykazały one nie tylko całkowitą odporność na priony scrapie, a także były dobrze rozwinięte, żywotne oraz płodne (6). W związku z tym rozważa się tezę, że białko PrP<sup>c</sup> nie jest w ogóle potrzebne organizmowi. W kwietniu 2000 r., na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Neurologicznego, dr Niel Cashman z firmy Caprion Pharmaceuticals Inc ogłosił, że zlokalizował receptor dla białka PrP<sup>c</sup>. Z odkryciem tym wiąże się nadzieje dotyczące ewentualnego zablokowania tego receptora i w ten sposób pozbywania (zbędnego?) białka prionu wpływu na komórkę.

Ustalenie pierwotnej sekwencji genu i białka PrP<sup>c</sup> u różnych gatunków zwierząt pomogło w wyjaśnieniu bariery gatunkowej prionów. Myszy transgeniczne z genem PrP chomika, zarażały się bowiem prionami scrapie przenoszonymi przez chomiki, podczas gdy normalne nietransgeniczne myszy z własnym genem PrP<sup>c</sup>, były odporne na priony scrapie chomików (22). Zatem, nawet niewielkie mutacje białka prionowego zabezpieczają gospodarza przed prionami innych gatunków (5). Niestety odkrycia te nie wyjaśniają do końca wszystkich zjawisk związanych z barierą gatunkową. Na przykład BSE jest łatwo przenoszone do różnych gatunków, mimo odmiennych sekwencji PrP zakażanego gospodarza. Chociaż nie powiodły się wysiłki przesłania drogi transmisji choroby BSE z bydła na ludzi, istnieje pośredni dowód, że czynnikiem winnym tej transmisji jest czynnik BSE. Wszczepienie homogenatu mózgu krów zakażonych BSE do mózgu makaków, wywołało zmiany neuropatologiczne niezwykle podobne do tych, jakie stwierdzono u ludzi z CJD (19). Dodatkowy dowód, że BSE u krów i CJD u zarażonych makaków wywoływane są przez te same szczepy prionów, pochodzi z wzorców migracji ekstraktów mózgu krów i makaków na western blo-

tach, na których wykazano, że BSE oraz wariant CJD makaków – są tożsame (9). Oznacza to niestety możliwość tzw. wstecznej transmisji np. BSE od bydła do owiec (dla których nie wprowadzono zakazu konsumpcji tkanki nerwowej), a od owiec z kolei do ludzi (9).

Hipoteza o wyłącznej roli białka w patogenezie chorób prionowych zakładała, że część zgromadzonego PrP<sup>sc</sup> jest ściśle związana z dostępnością PrP<sup>c</sup>. Hemi-zygotyczne myszy PrP<sup>+/-</sup>, z jednym tylko aktywnym genem PrP i z o połowę mniejszą zawartością PrP<sup>c</sup> w mózgu, chorowały rzeczywiście znacznie później niż myszy typu dzikiego wystawione na działanie prionów (8). Jeszcze bardziej interesujące dla celów diagnostycznych było przeciwne zjawisko – nadekspresja PrP<sup>c</sup>, która silnie skracała okres latencji choroby.

Ważnym obecnie pytaniem staje się kwestia, ile jeszcze *loci* oprócz polimorficznego genu PrP kontroluje odporność na infekcje prionami? Ich istnienie jest prawie pewne, szczególnie w świetle analizy przypadków pacjentów zmarłych w ostatnich latach w Wielkiej Brytanii na wczesną postać CJD, a podejrzanych o transmisję prionu z bydłowego BSE (30). Żaden z pacjentów nie należał do grupy ze stwierdzoną, wyraźną i długą ekspozycją na priony BSE. Ponadto, wszyscy chorzy zmarli dotychczas na encefalopatię gąbczastą, podejrzani o zakażenie czynnikiem BSE, byli o wiele młodszy od pacjentów, u których kiedykolwiek przedtem rozpoznano jakąkolwiek postać CJD (30). Sugeruje to istnienie czynników przyspieszających postęp choroby u tych pacjentów w porównaniu do innych, a taki podatny fenotyp jest z reguły kontrolowany genetycznie (1). Niektóre z tych czynników mogą być związane z dojrzewaniem limfocytów, bowiem wykazano, że niedobory odpornościowe zabezpieczają myszy przed scrapie (17).

Według Prusinera, możliwe jest istnienie jeszcze innych konformacji białka prionu. Być może kryje się w tym odpowiedź na pytanie, dlaczego istnieją szczepy prionów nie różniące się sekwencją aminokwasową, a różniące się skutkami jakie wywołują oraz wiekiem pojawienia się pierwszych objawów (5, 9).

Obecnie hipoteza prionu jako czynnika zakaźnego jest powszechnie akceptowana z powodu niewykrycia cząstek wirusopodobnych. Nie oznacza to jednak poszukiwania innych możliwości wyjaśnienia patogenezy chorób prionowych.

### **Białka amyloidogenne związane z chorobą Alzheimera Preseniliny 1 i 2**

W ostatnich latach wyizolowano geny dla preseniliny 1 (PS1) oraz preseniliny 2 (PS2) zaangażowane w większość wczesnych przypadków choroby Alzheimera (AD) (29). Dotychczas wykazano, że preseniliny są zaangażowane w sygnalizację związaną z przepływem wapnia i/lub mogą być receptorami albo kanałami jonowymi. PS1 wykazuje bliski funkcjonalny związek z białkami kompleksu Notch, który jest transbłonowym receptorem biorącym udział w komunikacji między-

komórkowej w momencie podjęcia przez komórkę decyzji o swej śmierci (29). Preseniliny są także niezbędne dla wewnątrzłonowej proteolizy Notch (18). Ponadto, PS1 kontroluje w komórce właściwy dopływ wapnia do miejsc jego magazynowania (20) oraz wpływa na różnicowanie się neuronów podczas neurogenyzy (11).

Mutacje w genie dla PS1 odpowiadają za 75% przypadków AD w jej najbardziej agresywnej postaci, w której objawy występują nawet przed 40 rokiem życia, jednak najczęściej w 6 dekadzie życia (20). Mutacje w PS1 i w PS2 powodują wzmocnienie produkcji wysoce amyloidogennego wariantu białka Abeta amyloidu, który różni się od typu dzikiego mutacją w pozycji 42/43 reszt aminokwasowych (31). Prócz tego, PS1 przez regulację aktywności gamma-sekretazy wpływa na proteolizę C-końcowego fragmentu białka prekursorowego amyloidu (APP), które jest z kolei niezbędne do powstania patologicznego białka Abeta (24).

Niektóre mutacje w genie dla PS1 prowadzą do dziecięcej amyloidozy związanej z krwotokami mózgowymi i depozycją tarczki amyloidu w mózgowiu (35). Przejawiają się nawracającymi udarami mózgu oraz demencją. Analiza 65 przypadków z różnymi mutacjami w genie dla PS1 wykazała, że polimorfizm tych mutacji korelował z wiekiem pojawienia się pierwszych objawów, liczbą nawrotów choroby, stopniem demencji oraz wiekiem w chwili śmierci (2).

Z kolei, mutacje w genie dla PS2 stanowią ok. 15% przypadków AD. Finckh i wsp. (10), badali mutację w kodonie 239 (Met→Ileu) genu dla PS2. Pierwsze objawy choroby występowały między 44 a 58 rokiem życia, ale stwierdzono obecność tej samej mutacji u osób w wieku 58 i 68 lat, które nie wykazywały żadnych objawów choroby. Autorzy sugerują, iż niezależnie od istnienia u osobnika mutacji w genie dla PS2, musi wystąpić jednocześnie mutacja w genie dla apoE-4, aby choroba przejawiała się w fenotypie.

### Białko prekursorowe beta amyloidu (APP)

Białko amyloidowe beta (AbetaP – Amyloid beta-Protein), – Abeta, jest głównym składnikiem tarczki amyloidowych odkładanych w mózgowiu pacjentów z chorobą Alzheimera. Abeta pochodzi z większego białka prekursorowego amyloidu (APP), którego gen zmapowano u człowieka na chromosomie 21, tym samym, który w zespole Downa występuje w formie trisomicznej. Osoby z zespołem Downa dożywające 50 lat, często zapadają na AD (13). APP jest białkiem przezłonowym, zbudowanym z 77 aminokwasów. Białko Abeta powstaje wskutek proteolizy przy C-końcu APP i w efekcie składa się z 39-42 aminokwasów. APP może być rozcinane przez dwie różne proteazy: gamma-sekretazę, wytwarzającą fragment zawierający jedynie część białka Abeta oraz enzym lizosomalno-endosomalny wytwarzający fragment zawierający pełną sekwencję białka Abeta (23).

Mutacje w genie dla APP są przyczyną około 10% przypadków AD. Badania Nattie'a i wsp. (25) wykazały, że mRNA APP przechodzi przez ściany naczyń mózgowych. Sugeruje to ważny udział miejscowego pochodzenia białka Abeta dla amyloidozy mózgowo-naczyniowej w początkach choroby. Ponadto, u części chorych wykrywano mutacje w genie dla APP (2) i u tych chorych także stwierdzono odkładanie białka Abeta w neuronach. W innych przypadkach AD, nie stwierdzano jednak mutacji w genie dla APP. Dla ich wyjaśnienia, stworzono hipotezę zakładającą, że białko Abeta jest neurotoksyczne, ponieważ zetknięcie neuronów z białkiem Abeta podnosi w nich stężenie jonów wapnia, co może prowadzić do śmierci komórki (12). Chauhan i wsp. (7) wykazali, że błonowe kwaśne fosfolipidy mogą zwiększać fibrylizację białka Abeta, podczas gdy obojętne oraz dwubiegunowe i anionowe nie powodują włóknienia białka Abeta.

### Apolipoproteina E4

Niezwykle interesujące okazało się odkrycie, że gen kodujący jedną z izoform apolipoproteiny E – apoE4, okazał się odpowiedzialny za podatność na AD o najpóźniejszym początku (powyżej 80 roku życia) (26).

ApoE4 jest jedną z apolipoprotein osocza; została wyizolowana z VLDL oraz HDL. Genetyczne przyczyny zdolności tego białka do formowania splątków amyloidu mogą mieć związek z różnicami w oddziaływaniu między poszczególnymi izoformami apolipoprotein E2, E3 oraz E4 z białkiem tau, które m.in. jest związane z tworzeniem i stabilizacją mikrotubul (elementu cytoszkieletu). Badania wykazały, że jeżeli apoE2 lub apoE3 jest zmieszana w odpowiednich warunkach z białkiem tau, tworzy się osad, podczas gdy apoE4 nigdy takiego osadu nie tworzy. Wiązanie apoE4 do białka tau jest dużo słabsze niż innych jej form. W kontakcie białka tau z apoE4, białko tau nie zostaje związane i może reagować z drugą cząsteczką tau, co wiedzie do tworzenia sparowanych helikalnych protofilamentów będących prekursorami włókien amyloidu (26).

### Piśmiennictwo

1. Aguzzi A., Brandner S.: The genetics of prions – a contradiction in terms? *Lancet* 1999, 354 (suppl.1), 22-25.
2. Bornebroek M., Haan J., Backhovens H.: Presenilin-1 polymorphism and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch type. *Ann. Neurol.* 1997, 42, 108-110.
3. Brandner S., Isenmann S., Raeber A.: Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity. *Nature* 1996, 379, 339-340.
4. Brown P., Goldfarb L. G., Gajdusek D. C.: The new biology of spongiform encephalopathy: infectious amyloidoses with a genetic twist. *Lancet* 1991, 337, 1019-1022.
5. Bruce M. E., Will R. G., Ironside J. W.: Transmission to mice indicate that „new variant” CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997, 389, 448-450.
6. Büeler H. R., Fischer M., Lang Y.: Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. *Nature* 1992, 356, 577-582.
7. Chauhan A., Ray I., Chauhan V. P.: Interaction of amyloid beta-protein with anionic phospholipids: possible involvement of Lys28 and C-terminus aliphatic amino acids. *Neurochem. Res.* 2000, 25, 423-429.
8. Chiesa R., Ricardo P., Ghetti B., Harris D. A.: Neurological illness in transgenic mice expressing a prion protein with an insertional mutation. *Neuron* 1998, 21, 1339-1351.

9. Collinge J., Sidle K. C. L., Meads J., Ironside J.: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of „new variant” CJD. *Nature* 1996, 383, 685-690.
10. Finck U., Alberici A., Antoniazzi M., Benussi L.: Variable expression of familial Alzheimer disease associated with presenilin 2 mutation M239I. *Neurology* 2000, 54, 2006-2008.
11. Handler M., Yang X., Shen J.: Presenilin-1 regulates neuronal differentiation during neurogenesis. *Development* 2000, 127, 2593-2606.
12. Harkany T., Hortobagyi T., Sasvari M.: Neuroprotective approaches in experimental models of beta-amyloid neurotoxicity: relevance to Alzheimer's disease. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1999, 23, 963-1008.
13. Hyman B. T., Tanzi R.: Molecular epidemiology of Alzheimer's disease. *New England J. Med.* 1995, 333, 1283-1287.
14. Jarrett J. T., Lansbury P. T. Jr.: Seeding „one-dimensional crystallization” of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? *Cell* 1993, 73, 1055-1058.
15. Kelly J. W.: The alternative conformations of amyloidogenic proteins and their multi-step assembly pathways. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1998, 8, 101-106.
16. Kitamoto T., Tateishi J.: An amber mutation of prion protein in Gerstmann-Strausler syndrome with mutant PrP plaques. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993, 192, 525-531.
17. Klein M. A., Frigg R., Raeber A. J.: PrP expression in B lymphocytes is not required for prion neuroinvasion. *Nat. Med.* 1998, 4, 429-433.
18. Kulic L., Walter J., Multhaup G., Teplow D. B.: Separation of presenilin function in amyloid beta-peptide generation and endoproteolysis of Notch. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000, 23, 5913-5918.
19. Lasmez C. I., Deslys J. P., Demalmay R.: BSE transmissions to maqaques. *Nature* 1996, 381, 743-744.
20. Leissring M. A., Akbari Y., Fanger C. M., Cahalan M. D.: Capacitative calcium entry deficits and elevated luminal calcium content in mutant presenilin-1 knockin mice. *J. Cell Biol.* 2000, 15, 793-798.
21. Liemann S., Glockshuber R.: Influence of amino acid substitutions related to inherited human prion diseases on the thermodynamic stability of the cellular prion protein. *Biochemistry* 1999, 38, 3258-3267.
22. Moore R. C., Hope J., McBride P. A.: Mice with gene targeted prion protein alterations show that Prnp, Sinc are congruent. *Nat. Genet.* 1998, 18, 118-125.
23. Morelli L., Giambartolomei G. H., Prat M. I.: Internalization and resistance to degradation of Alzheimer's A beta 1-42 at nanomolar concentrations in THP-1 human monocytic cell line. *Neurosci. Lett.* 1999, 26, 5-8.
24. Murphy M. P., Uljon S. N., Fraser P. E., Fauq A.: Presenilin 1 regulates pharmacologically distinct gamma-secretase activities: implications for the role of PS in gamma-secretase cleavage. *J. Biol. Chem.* 2000, 5, 358-364.
25. Natt'e R., de Boer W. J., Maat M. L.: Amyloid beta precursor protein-mRNA is expressed throughout cerebral vessel walls. *Brain Res.* 1999, 828, 179-183.
26. Ohm T. G., Schamagl H., Marz W.: Apolipoprotein E isoforms and the development of low and high Braak stages of Alzheimer's disease-related lesions. *Acta Neuropathol.* 1999, 98, 273-280.
27. Palmer M. S., Dryden A. J., Hughes J. T.: Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 1991, 352, 340-342.
28. Prusiner S. B.: Molecular biology of prion diseases. *Science* 1991, 252, 1515-1522.
29. Selkoe D. J.: Notch and presenilins in vertebrates and invertebrates: implications for neuronal development and degeneration. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2000, 10, 50-57.
30. Will R., Cousens S., Farrington C., Smith P., Knight R., Ironside J.: Deaths from variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999, 353, 9157-9158.
31. Verdile G., Martins R. N., Duthie M.: Inhibiting amyloid precursor protein C-terminal cleavage promotes an interaction with presenilin 1. *J. Biol. Chem.* 2000, 5, 304-308.
32. Yon-Kahn J.: Le prion. *Regards Biochim.* 1996, 3, 12-18.

Adres autora: dr hab. prof. nadzw. Barbara Kosowska, ul. Kożuchowska 7, 51-631 Wrocław; e-mail: gosia@gen.ar.wroc.pl

## Sekcja Higieny i Technologii Żywności Pochodzenia Zwierzęcego PTNW

oraz

Katedra Higieny Żywności Zwierzęcego Pochodzenia AR Lublin

organizują sesję naukową nt.

# Jakość i odchylenia jakościowe mięsa

Referaty planowane do wygłoszenia:

1. **Jakość mięsa według standardów Europejskiej Komisji Ekonomicznej ONZ**  
– prof. dr hab. Stanisław Tyszkiewicz, Warszawa
2. **Nowoczesne metody klasyfikacji tusz zwierząt rzeźnych**  
– dr hab. Karol Borzuta, Poznań
3. **Wpływ żywienia, czynników genetycznych i środowiskowych na jakość mięsa**  
– prof. dr hab. Stanisław Wajda, Olsztyn
4. **Odchylenia jakościowe mięsa i ich rozpoznawanie**  
– prof. dr hab. Edmund K. Prost, Lublin

**Miejsce obrad** – Lublin, Pałac Czartoryskich, Pl. Litewski 2

**Termin** – 22 czerwca 2001 r. (piątek), godz. 10.00

**Koszty uczestnictwa** – 100,- zł, wpłaty na konto:  
PKO BP II O/Lublin nr 10203150-112947-270-1-111

**Zgłoszenia** – dr Krzysztof Libelt, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin  
tel. (081) 445-67-52 lub 445-68-08, fax (081) 533-29-12