

**CZY SASIEDZTWO RESZT METIONYLOWYCH ORAZ MIEJSC WIĄZANIA
MIEDZI W AMYLOIDOWYM β -PEPTYDZIE MOŻE BYĆ ISTOTNE DLA
PATOGENEZY NIEKTÓRYCH CHORÓB NEURODEGENERACYJNYCH?**

**Monika Celuch, Katarzyna Serdiuk,^a Jarosław Sadło, Mirela Enache,^b
Dariusz Pogocki**

^a *Akademia im. Jana Długosza,*

J. Waszyngtona 4/8, 42-217 Częstochowa, mcel@ichtj.waw.pl

^b *Romanian Academy, Institute of Physical Chemistry "I.G. Murgulescu",
Splaiul Independentei 202, 060021 Bucharest, Romania*

Obecność jonów miedzi jest niezbędna dla prawidłowego funkcjonowania wielu organizmów. Z drugiej strony, nieprawidłowości w homeostazie miedzi łączone są często z zaburzeniami neurologicznymi. Przykładowo, miedź związana z β -amyloidem (β A) w wyniku reakcji typu Fentona może generować wolne rodniki i inne reaktywne formy tlenu (RFT) charakteryzujące *stres oksydacyjny* towarzyszący chorobom neurodegeneracyjnym. Utlenianie endogennych reszt aminokwasowych białek może prowadzić do niekorzystnych przekształceń konformacyjnych, a następnie do aglomeracji białka i jego wytrącania w postaci złogów amyloidowych. W tym procesie istotna wydaje się być reakcja redukcji Cu^{II} przez metionylowe (Met) reszty β A:



Z termodynamicznego punktu widzenia proces ten jest niekorzystny, a równowaga (1) powinna być przesunięta w lewą stronę. Jednak położenie równowagi może zmienić się jeśli produkty reakcji będą substratami w reakcjach następczych. Jedną z prawdopodobnych dróg usuwania kationorodnika tioeterowego ($\text{MetS}^{\bullet+}$) z równowagi (1) jest tworzenie rodników α -(alkilotio)alkilowych (αS^{\bullet}) w reakcji (2):



W prezentowanej pracy przedstawiamy badania dotyczące generowania rodników α -(alkilotio)alkilowych, które wpływając na równowagę (1) mogą przyspieszać utlenianie reszt metionylowych w peptydzie. Kompleksy Cu^{II} z imidazolem stanowiły model miejsca wiązania Cu^{II} w β A, natomiast modelem dla reszt Met był amid kwasu α -(metylotio)octowego (MTAA, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CO}_2\text{-NH}_2$) oraz kwas 2,2'-tiodioctowy (TDEA, $\text{HO}_2\text{C-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$). W przypadku obu związków tioeterowych redukcja kompleksów $\text{Cu}(\text{Im})_4^{2+}$ powinna prowadzić do powstania stabilizowanych rezonansowo rodników α -(alkilotio)alkilowych. W przypadku TDEA „siła napędowa” reakcji jest możliwość dekarboksylacji, natomiast dla MTAA – reakcja deprotonacji, której szybkość powinna zależeć od obecności w roztworze akceptorów protonów. Proces redukcji $\text{Cu}(\text{Im})_4^{2+}$ prowadzony był w roztworach wodnych o fizjologicznym pH, w temp. 50 °C, nasyconych tlenem lub argonem. Postęp reakcji śledzono za pomocą trzech niezależnych metod: wysokosprawnej chromatografii jonowykluczającej (HPICE), spektroskopii rezonansu paramagnetycznego (EPR) oraz spektroskopii UV-Vis. Zaobserwowano znaczące różnice w kinetyce obu tioeterów: TDEA redukuje Cu^{II} ponad dwa razy szybciej niż MTAA. Z drugiej strony, proces redukcji kompleksów Cu^{II} przez tioetery ulegające deprotonacji może być katalizowany przez jony fosforanowe według praw ogólnej katalizy kwasowo-zasadowej. Zaproponowano schemat reakcji rodnikowych redukcji kompleksów Cu^{II} przez MTAA, wymaga on jednak dalszych badań, dotyczących zwłaszcza reakcji w roztworach nasyconych tlenem.