

МЕДЕН МЕТАБОЛИЗЪМ И НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Д. Йонова и И. Георгиева

*Университетски клиничен диализен център
Медицински университет – София*

Резюме. Като кофактор на протеини и ензими, участващи в жизненоважни процеси в живите организми, медта е един от преходните метали в менделеевата таблица, със съществено значение за живота. Съществува механизъм за стриктен контрол на вътреклетъчния и извънклетъчния метаболизъм на медта, за да се поддържа в много ниска концентрация свободната серумна мед. Медта е критичен елемент за функцията на невроните и нарушенията на нейния метаболизъм предизвикват сериозни увреждания в централната нервна система. Както натрупването на мед, така и медният дефицит са свързани с дисфункция на мозъка. Забележителни характеристики на свободната мед са окислително-редукционният ѝ капацитет, способността ѝ да предизвиква производството на реактивни кислородни радикали и да участва в регулиране обмяната на желязото и цинка. Познанията за взаимоотношенията между медта, невронните функции и невродегенеративните заболявания са задълбочени през последните две десетилетия. Особен акцент, поради своята значимост, заслужават невродегенеративните заболявания, като болестта на Уилсън, болестта на Алцхаймер и болестта на Паркинсон, и тяхната връзка с нарушения метаболизъм на медта.

Ключови думи: мед, невротоксичност, церулоплазмин, невродегенерация, болест на Уилсън, болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон

COPPER METABOLISM AND NEURODEGENERATIVE DISEASES

D. Yonova and I. Georgieva

University Clinical Dialysis Center, Medical University – Sofia

Summary. As a cofactor of proteins and enzymes involved in vital processes in the living organisms, copper is one of the transition metals in the periodic table, essential for life. There is a tight control of intra-cellular and extra-cellular metabolism of copper, in order to maintain free copper concentrations at very low levels. Copper is a critical element for the neuronal functions, and the central nervous system is a major target of disorders of copper metabolism. Both the accumulation and deficiency of copper are associated with brain dysfunction. The redox capacities of free copper, its ability to trigger the production of reactive oxygen species and the close relationships with the

regulation of iron and zinc are remarkable features. Major advances in understanding of the relationships between copper, neuronal functions and neurodegeneration have occurred the last two decades. A special accent deserves neurodegenerative diseases, such as Wilson's disease, Alzheimer's disease and Parkinson's disease and their dependence on the disorders of copper metabolism.

Key words: *copper, neurotoxicity, ceruloplasmin, neurodegeneration, Wilson's disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease*

Медта е кофактор на протеини и ензими, участващи в основни механизми, като генерирането на енергия, кислородния транспорт, кръвообразуването, клетъчния метаболизъм и сигналните трансмисии [1, 2]. Интересното в проследяване ролята на медта е наличието на значимо съхраняване на регулаторните механизми, в които тя участва в еволюционните процеси [2]. Метаболизмът на медта е свързан и с обмяната на желязото и цинка, два други есенциални елемента (също преходни метали в периодичната таблица) [3, 4]. Последните години проучванията са съсредоточени около въздействието на медния метаболизъм върху невродегенеративните заболявания.

В човешкото тяло по-голямата част от медта (Cu) присъства като Cu^+ (купро) и окислени Cu^{2+} (купри) съединения. Затова медта е посредник за трансфер на електрони в окислително-редукционни реакции. Оксидативни състояния с Cu^{3+} и Cu^{4+} не са чести [5]. Средният дневен прием на мед е между 0.5 и 1.5 mg, идващи основно от семена, зърна, ракообразни, ядки, фасул и черен дроб [6]. Средната препоръчителна дневна доза е около 0.9 mg/ден [7]. Медта се абсорбира главно в дванадесетопръстника и близките сегменти на йеюнума, и малка част – в стомаха и отдалечената част на тънките черва [6]. Човешкият транспортен протеин-1 за медта (hCTR-1), разположен на нивото на ентероцитите, пренася медния йон след редукция на хранителния Cu^{2+} в Cu^+ . В хепатоцитите медта се свързва с металотионини (MTS), за да редуцира глутатиона (GSH) или един от медните преносители, които регулират движението на вътреклетъчната мед (CCS: преносител за супероксид дисмутаза 1 – SOD1 – който е единствен цитозолен купроензим; COX17: преносител за цитохром С оксигеназа; ATOX1 антиоксидант-1: преносител на ATPases, ATP7A и ATP7B).

Групата на трансмембранните медни транспортери включва СTR1, АТР7А и АТР7В; АТР7А (с експресия в плацентата, червата и нервната система) и АТР7В (налична в хепатоцитите, откъдето изнася мед в жлъчката и осигурява мед за синтез на церулоплазмин и за нервната система) са свързани с ензима тирозиназа и респективно с церулоплазмина. В кръвта около 65-90% от медта (Cu^{2+}) е свързана с церулоплазмин. Останалите 10-35% участват в обмяна с албумина, транскупреина, алфа-2-макроглобулина, и с нискомолекулни съединения [1, 3].

Общото количество мед у един възрастен се оценява на около 90-110 mg. Органите с най-високите концентрации са черен дроб, мозък, бъбреци и сърце [9]. Костите и скелетните мускули съдържат съответно около 47% и 27% от медта [10]. Мозъчните концентрации варират от 3.1-5.1 mg/g мокро тегло [11, 12]. В мозъка разпределението на мед не е хомогенно. Концентрациите са по-високи в хипокампуса, субстанция nigra и локус церулеус [5, 13]. Глиалните клетки са по-богати на мед в сравнение с невроните [5]. Концентрациите в цереброспиналната течност (ЦСТ) са 100 пъти по-ниски в сравнение с плазмените нива [14, 15]. В хориоидния плексус може да се складира и съхраняват запасите от мед в района на мозъка.

Медта се отделя ендогенно в слюнката, стомашните и чревните течности. Медта се отделя от тялото или в неабсорбирана форма, или чрез жлъчката. Загубите на мед в изпражненията са 1-1,5 mg/ден. Количествените загуби в урината, слюнката и потта са още по-малки.

Фактът, че клетки съдържат един свободен меден йон или по-малко, подчертава стриктното му регулиране [16]. Окислително-редукционните способности на свободната мед и способността ѝ да предизвиква производството на свободни радикали са две важни нейни функции. Медта е катализатор на реакцията на Фентън (Cu^+ и H_2O_2 генерират $\text{Cu}^{2+} + \text{OH}^- + \text{OH}$). Водородният прекис се превръща в много реактивна хидроксилна група, която се съчетава с нуклеинови киселини, протеини и липиди. Увеличение на свободната мед е потенциално вредно за мозъчните структури, въпреки наличието на МТ и преносители.

Церулоплазминът е мулти-мед-съдържащ протеин, синтезиран главно в черния дроб. Въпреки че скоростта на синтез не се влияе от приема на мед, церулоплазмин, несвързан с мед, има

кратък полуживот [17]. Церулоплазминът играе важна роля, действащ като желязна оксидаза, аминоксидаза, като антиоксидант и глутатион пероксидаза [18, 19]. Като мулти-мед-съдържаща оксидаза, церулоплазминът превръща диоксида (O_2) в две водни молекули. Церулоплазминът е активатор на реактивни кислородни видове (ROS). Може да се счита, че връзката между медния метаболизъм и желязо-метаболизма се медира от церулоплазмина. Неговата разтворима форма контролира окисляването на желязото, за да бъде включено в трансферина. Дефицитът на мед намалява фероксидазната активност на церулоплазмина (превръщане на Fe^{2+} до Fe^{3+}). Диетичното и рециклирано желязо е във Fe^{2+} форма, но то се транспортира в серума от трансферина само като Fe^{3+} след експорта му от феропортина през чревната стена [4]. Желязото допринася за формирането на ROS. Дефицитът на диетична мед води не само до натрупване на желязо в черния дроб, но също така и до увредено разпределение в областта на гръбначния мозък. В централната нервна система гликозилфосфатидилинозитол-свързаният церулоплазмин в клетъчните мембрани е основната изоформа на този протеин [20]. Астроцитите могат да синтезират техния собствен церулоплазмин. Този глиален церулоплазмин контролира също така процеса на окисляване на желязо, което позволява изчистването на желязото от централната нервна система [21]. Като цяло, активиран церулоплазмин стимулира синтеза на протеини, участващи в ефлукса на желязо. Поддръжката на желязния баланс в мозъка по този начин е тясно свързана с метаболизма на мед.

АТР7А и АТР7В (принадлежащи към семейството на Р1В тип АТР-ази) играят важна роля в метаболизма на медта. Те зависят от хидролизата на АТР, чрез която се придвижват тежки метали през клетъчните мембрани.

АТР7А, добре консервирана йон-движеща АТР [22, 23] е вътреклетъчната помпа за прехвърляне на мед в апарата на Голджи. АТР7А е от решаващо значение за доставяне на мед от ендотелни клетки в посока на мозъка [24]. Тя е от съществено значение не само за централната нервна система, но и за периферните нерви [25].

АТР7В също участва в транслокацията на мед в клетъчните мембрани, намира се главно в апикалната мембрана [26].

CTR1, протеин от 190 аминокиселини, транспортира медта от храната в клетките и е ключов регулатор на внасянето ѝ в организма [23]. CTR1 е особено концентриран в чревните клетки, в ендотелните клетки на мозъчните капиляри, в хориоидалния плексус и мозъчния паренхим [21]. CTR1 е трансмембранен преносител, който лесно преминава между плазмената мембрана и вътреклетъчните везикули [26]. Смята се, че поемането на най-малко 80% от медта се контролира от този преносител [3, 6, 22]. Когато извънклетъчната концентрация на медта се повиши, CTR1 се интернализира. CTR1 регламентира също пренасянето на химиотерапевтични лекарства, като например цисплатин. Степента на експресия на преносителя е свързана с прогнозата на рак [14, 16].

CTR2 е хомоложен преносител, чийто профил е недобре дефиниран [19]. CTR2 вероятно играе роля в рециклирането на мед във вътрешните отделения на клетката [23].

CTR1, неспецифичният двувалентен метален транспортер 1 (DMT1) и ATP7A транспортират мед от CSF до кръвта, докато ATP7B и също CTR1 контролират транспорта в обратна посока [12]. CTR1 се счита за основен транспортер на мед в посока на мозъка. Липсата на CTR1 е смъртоносна, което предполага, че играе важна роля в транспортирането на мед в ембриона [17].

Медните преносители (транспортери) са протеини, които играят функцията на совалка. Те регулират трафика на мед. Без тях медта ще бъде пряко дезактивирана от MT, GSH и митохондриите. ATOX1 е цитозолен и ядрен транспортен протеин на мед, който се експресира предимно в хориоидалния плексус, мозъчната кора, хипокампа, ядрата на мозъчния ствол, обонятелни луковици и церебрална кора [8, 12]. Той осигурява мед за ATP7A и ATP7B и вероятно подпомага метал-съдържащите ензими [8, 12].

Металотионините са протеини с ниско молекулно тегло. Те се характеризират с голям брой цистеинови остатъци. Това обяснява защо те се свързват с метали, като мед и цинк. Тип I и тип II са открити в почти всички органи. Те са особено изразени в астроцитите. Тип III се експресира в невроните. Предполага се, че MT оказват невропротекция и участват в компенсаторни механизми при оксидативен стрес [1, 3, 4, 15]. На нивото на

глутаматергичните синапси те могат да работят като буфер за свободната мед. Увеличение в мозъчните нива на медта е свързано с увеличаване на нивата на МТ, вероятно като бърз регулативен отговор [4, 16, 17]. Свободната мед преминава кръвно-мозъчната бариера [21, 23]. СTR1 и АТР7А допринасят за нетния приток на мед към ЦНС. Тази мед е потенциално токсична, учствайки в реакциите на Хабер-Вайс и Фентън. Медта обаче се отстранява бързо от GSH механизъм, изработен в организма за защита срещу токсичните ефекти на свободната мед [6, 9].

Има доказателства, че медта се съдържа във високи концентрации в синаптичните възли и дори може да играе сигнализираща роля [22, 25]. Тя е намерена в секреторните гранули, съдържащи SOD3, в съставните везикули и в ендозомите. Медта, отделена по секреторен път, се освобождава по калций-зависим механизъм. Тя взаимодейства с глутаматергичните и GABA-ергичните синапси и модулира волтаж-зависимите калциеви канали [22, 25]. Стимулиране на рецептора NMDA (NMDA-R) предизвиква освобождаването на мед в хипокампалните неврони и е свързано с преместване на транспортера АТР7А към хиперактивни зони. Медта взаимодейства тясно с NMDA-R и може да инхибира влияния, свързани с активиране на NMDA-R [26]. Медта въздейства върху S-нитрозилирането на NMDA-R [21] и с AMPA-R, но в по-слаба степен. Преходният метал (Cu) модулира също GABAA-R, чрез въздействие върху хлорните потоци [19]. Cu засяга също така и извън-синаптичните GABA рецептори. Като цяло, острите ефекти на мед върху AMPA-R и GABAA-R са инхибиторни [17].

Синдроми, свързани с дефицит на мед

Тази група заболявания се характеризират с големи вариации на фенотипа. Мутации в гена, кодиращ АТР7А транспортера, са включени в различни фенотипове [18, 24].

Болест на Менкес (БМ) е X-свързана болест заради мутация на гена на АТР7А. По-голямата част от пациентите са мъже [17]. Повечето АТР7А мутации са вълтрегенни мутации или частични генни делеции [17]. Жените носители са мозайки от

див тип и мутантни клетки, дължащи се на случайно инактивиране на X-хромозомите [22]. В засегнатите жени, клиничните симптоми са по-леки в сравнение с мъжете, имащи едни и същи мутации. МБ се характеризира с умствена изостаналост, гърчове, абнормно светло пигментирана коса, чупливост на костите и аортни аневризми. МБ се открива при бебета между шест седмици и една година. Пациентите са в състояние на дефицит на мед, тъй като тя се натрупва в червата и не може да се абсорбира в кръвта. Подобен процес се извършва на нивото на кръвно-мозъчната бариера, което води до липса на йоните в ЦНС. Биохимичната находка са ниски серумни мед и церулоплазмин, абнормни невромедиатори в плазмата и ЦНС и повишени концентрации на β -2-микроглобулин в урината [23]. Имунореактивността на SOD1 се намалява, за разлика от експресията на SOD2 [24]. Терапията на МБ се основава на парентерална суплементация на мед. Генната терапия с адено-свързани вирусни вектори (AAV) е обещаваща [19].

Окципитален Рог-синдром е алелен на МБ и се счита за по-лек вариант. Симптомите започват през първото десетилетие от живота. Наличието на груби косми и халтави стави е патогномонично. Окципитални костни шипове и чукообразни глави на ключиците са типични. Някои пациенти проявяват дизавтономия, което е свързано с намалена активност на допамин- β -хидроксилазата, а нарушенията на съединителната тъкан се дължат на дефицит на лизил оксидазата. Серумните нива на мед и церулоплазмин са нормални или понижени.

АТР7А-свързана дистална моторна невропатия е рядко заболяване, което засяга периферните двигателни неврони. Фенотипът прилича на **синдрома на Charcot-Marie-Tooth тип 2**. Механизмите на периферната невропатия още не са напълно изяснени. Две уникални АТР7А несинонимни мутации (Т994І и Р1386S) причиняват фините дефекти във вътреклетъчния трафик на АТР7А, което води до натрупването ѝ преференциално в плазмената мембрана [17]. Необичайно взаимодействие между АТР7А и адаптер-протеинови комплекси вероятно е в основата на молекулярния механизъм [18].

Цинк-индуцираната миелоневропатия също се причинява от дефицит на мед. Синдромът е човешкият еквивалент на цинк-индуцираната миелопатия при преживните животни (ензоотична атаксия). Разстройството се проявява главно след продължително въздействие на цинк [21]. Редовната употреба на цинк-съдържащи стоматологични фиксатори е идентифицирана като задействащ фактор. Пациентите, подложени на стомашно-чревен байпас, също са изложени на риск [22]. Първите нарушения са сетивни нарушения в краката. След няколко години имитира подостро разстройство на комбинирана дегенерация на гръбначния мозък, което се дължи на дефицит на витамин В12. ЯМР на гръбначния мозък показва сигнални промени в гръбначния стълб. Хронично поглъщане на цинк може да предизвика потискане на костния мозък с анемия, тромбоцитопения и неутропения. За разлика от болестта на Уилсън нивата на мед в урината обикновено са намалени. Въпреки че суплементацията на мед може да преодолее цитопенията, неврологичните дефицити са необратими в 40% от случаите, подчертавайки важноста на откриване на медния дефицит възможно най-рано.

Болест на Уилсън (БУ)

Автозомно-рецесивно заболяване, включващо ген АТР7В. То води до дефицити не само на екскрецията на медта в жлъчката, но също така намалява свързването на мед в церулоплазмина. Пациентите имат увреждане на нервната система (с неврологични и психиатрични симптоми) и засягане на черния дроб. Кайзер-Флайшер пръстенът (кафяво обезцветяване на роговицата) е много показателен. Докато ювенилната форма е свързана главно с чернодробни симптоми, при възрастните има тенденция да се проявява главно с неврологични дефицити. Мозъчният ЯМР показва области на засилени сигнали.

При БУ концентрацията на мед в черния дроб е много висока, контрастирайки с много ниски нива в кръвта. Нивата на мед в урината обикновено се увеличават и се използват като биомаркер на заболяването. В засегнат мозък съдържанието на мед е между два и осем пъти по-голямо в сравнение с нормален мозък [19].

Прилагането на мед *in vitro* значително намалява преживяемостта на невроните. Йонът уврежда NMDA-медираната регулация на глутамата, предизвиква екзотоксична каскада и увеличава производството на азотен оксид (NO) чрез стимулиране на транскрипцията на синтез на азотен оксид (NOS1-3). Антагонисти на NMDA частично предпазват невроните. *In vivo* интензивно прилагане на мед в малкия мозък значително уврежда предизвиканите спиноцеребеларни потенциали. Мед-свързаното окислително увреждане е доказано в модели на БУ. Медно обременяване причинява митохондриална дисфункция, липидна пероксидация и синтез на 4-хидрокси ноненал, което инхибира пируват-деhidрогеназата и алфа-кето-глутарат-деhidрогеназа [3, 15, 16]. Невропатологични проучвания при БУ показват аномалии в астроцитите („Опаски“ клетки и „Алцхаймер“ клетки).

Ацерулоплазминемиата

Автозомно-рецесивно заболяване, водещо до липса на церулоплазмин в кръвта. Това води до натрупване на желязо в централната нервна система, особено в базалните ганглии, в ретината, черния дроб и панкреаса. Клинично пациентите развиват захарен диабет, дегенерация на ретината и прогресивен неврологичен синдром, комбиниращ екстрапирамидни симптоми, церебеларна атаксия и деменция, обикновено на възраст между 25 и 60 год. От биохимична гледна точка болестта се проявява с повишена липидна пероксидация, причинена от желязо-предизвикано увреждане на клетъчни радикали [6, 8]. Кръвни изследвания показват ниски серумни концентрации на мед и желязо и микроцитна анемия, която контрастира с високата концентрация на серумния феритин. Чернодробната концентрация на желязо е увеличена. Мозъчният ЯМР показва нисък интензитет поради натрупване на желязо, главно в стриатума, таламуса и малкия мозък. ЯМР на черния дроб е показателен. За лечение се препоръчват хелатори на желязото, като десфериоксамин [13, 16]. Прясно замразена плазма намалява съдържанието на желязо в черния дроб и може да подобри неврологичните симптоми. Антиоксиданти като витамин Е и орално приложение на цинк може да предотврати увреждане на тъканите [13, 16].

Остра интоксикация с мед

Симптомите включват гадене, повръщане, диария, коремна болка, тахикардия и хемолитична анемия. Отравянето обикновено се проявява след поглъщането на заражена вода или храна. Дневният прием на мед обуславя наличието на токсикоза. Високите нива на мед в питейна вода и храна може да предизвикат и подостър синдром или хронична токсикоза. Максималното допустимо количество мед е 10 mg/ден [4]. Орална добавка на мед 10 mg/ден в продължение на два месеца предизвиква преходно, но значително повишение на аминотрансферазите. Пиенето на вода от кладенци чрез медни тръби е инкриминирано като медно отравяне. Синдромът засяга предимно малки деца. Родителите им могат да бъдат клинично здрави. Разстройството може да доведе до смърт. Медната токсикоза може да бъде идиопатична, но тези случаи са много редки [5, 11].

Болест на Алцхаймер (БА)

Основните хистопатологични характеристики на най-честата форма на деменция в световен мащаб са сенилни плаки и неврофибриларни възли. БА се дължи на абнормна трансформация на APP (амилоид прекурсорен протеин) от β - и γ -секретази. Епсилон-4-алелът на гена на аполипопротеин Е (APOE) увеличава риска от БА три пъти и от по-ранната ѝ поява. Пациенти с два епсилон-4-алела имат 15-кратно увеличен риск от БА в сравнение с епсилон-3-APOE. Регионите на мозъка, включени чрез атрофия в началото на заболяването, са енториналният кортекс, хипокампусът и амигдалата. В допълнение към хипотезата за амилоидната каскада ролята на биометалите в патогенезата на БА е обект на голям интерес. Всъщност свободните плазмени нива на мед се увеличават със стареенето [15, 24]. Това може да се отрази не само в началото на БА, но и върху неговото развитие [15]. Налице е отрицателна корелация между свободната мед в кръвта и когнитивната функция при БА. Въпреки че общите нива на мед са сходни при здрави индивиди и в БА, съотношенията на плазмените/серумните нива на мед са значително по-високи при БА. Медта не е обвързана с церулоплазмин, а абсолютните серумни нива на мед са сред основните фактори на патогенезата на БА [24]. Проучванията на БА са установили локални и системни

дефекти в медния метаболизъм. Много високи концентрации на мед са открити в сенилни плаки. Има много показателна връзка между нивата на свободна мед в серума и нивата на свободна мед в по-тежко засегнатите райони на мозъка [15].

Предполага се, че нарушената хомеостаза на мед участва в оксидативен стрес с генериране на свободни радикали. Докато Cu^{2+} може да се свързва с азотни донори или донори на кислород, като глутамат, Cu^+ преференциално се свързва със свободните тиоли на цистеин/метионин. Това предизвиква кръстосване между протеините. Оксидативен стрес може да се предизвика и от състояния на дефицит на мед. От генетична гледна точка някои локуси в гена *ATP7B* са свързани с повишен риск от развитие на БА и болестта на Паркинсон (PD) [2, 3]. Пациенти с някой генетичен фон може да са изложени на по-голям риск от БА в случай на хронична експозиция на мед. Една скорошна хипотеза е, че поглъщането на неорганична мед в питейната вода (замърсяване от медни тръбопроводи) може да увеличи риска от БА [3, 6, 25].

Ролята на медта в иницирането и разпространяването на възпалителна каскада при стареене на мозъка се свързва с модулиране на производството на молекули като IL-1 алфа и IL-12 [3, 8, 22]. Медта може независимо да започне възпалителни реакции и може да взаимодейства с алуминий и да увеличи нивата на APP.

Хипотезата за значението на връзката между медно обременяване и определен фенотип за развитие на БА вече е доказана. Клинични проучвания с прилагане на метални модулатори са в процес на изпълнение, за да се оценят терапии за преразпределяне на мед в различните компартменти. Хелиращи средства подобряват когнитивните симптоми при животински модели на БА [24, 25].

Болест на Паркинсон (БП)

Тя е второто най-често невродегенеративно заболяване. Пациентите проявяват различни комбинации от брадикинезия, ригидност, тремор и нарушен постурален капацитет, с нестабилност и склонност към падане. Отличителен белег на болестта е загубата на допамин-произвеждащите неврони в парс компакта на субстанция nigra. Агрегати на неправилно нагънатите протеини,

включително алфа-синуклеин, формират вътреклетъчните телца на Леви. Алфа-синуклеинът е мед-свързващ протеин. Свързан с мед, алфа-синуклеинът потенцира желязото в биосинтеза на свободни радикали чрез въздействие върху фериредуктазата. Утрояване на гена, кодиращ протеина, причинява фамилна БП. Няколко механизма са предложени за патогенезата на БП. Хипотезата за нарушена обмяна на металите е обект на интерес през последните години: някои проучвания са установили понижени медни нива, контрастиращи с натрупване на желязо [21, 25]. Медта може да липсва в невроните на стриатума, като вече не е на разположение на CuZn-SOD (супероксиддисмутаза), който ензим е основен фактор на антиоксидантната система в стриатумните неврони. Намалването на медта в стриатумните неврони ще доведе до натрупване на желязо. Депозити от желязо се появяват в субстанция nigra преди началото на моторните симптоми. Натрупването на желязо може да бъде определено количествено косвено чрез измерване на ехогенността на субстанция nigra с транскраниален ултразвук. Положителна корелация е установена между серумните нива на церулоплазмина и възрастта на поява на БП, а отрицателна корелация – между натрупване на желязо в мозъка и мед-зависимата фероксидазна активност. Все пак се изискват допълнителни изследвания за изясняване дали дефицитът на мед в стриатума е наистина първата стъпка, която води до железни депозити [23, 25].

Концентрациите на мед в ЦНС са по-високи при БП и дори са били предложени като биохимичен маркер на болестта. Екологични проучвания са показали, че продължителното излагане на мед и манган увеличава риска от БП. Медните йони повишават окислението на допамина, което води до увреждане на ДНК. Приложението на мед в субстанция nigra увеличава апоптозата на допаминергичните неврони [25]. Експериментално свръхекспресията на CuZn-SOD предпазва от невротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрахиdropиридин (MPTP) и мишки с отстранен церулоплазмин проявяват паркинсонизъм, който се редуцира от желязо-хелираща терапия. Церулоплазминът вече се счита като потенциално терапевтично средство по отношение на невропротекцията [20, 26].

В заключение може да се каже, че медта (Cu) като есенциален микроелемент участва в структурата на важни купроензими, играещи роля в невропротекцията и невродегенерацията. Чрез влиянието си върху ферооксидазната активност на церулоплазмина тя е метаболитен регулатор на съдържанието на желязо в ЦНС.

Излишъкът и свръхнатоварването с Cu директно участва в невродегенеративните процеси, поради което терапевтичното нормализиране на медния метаболизъм повлиява благоприятно този тип заболявания на ЦНС.

Библиография

1. Brewer, G. J. Copper in medicine. – *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **7**, 2003, № 2, 207-212.
2. Scheiber, I. F. et al. Metabolism and functions of copper in brain. – *Prog. Neurobiol.*, **116**, 2014, 33-57.
3. Mano, M. Abnormal copper homeostasis: mechanisms and roles in neurodegeneration. – *Toxics*, **2**, 2014, № 2, 327-345.
4. Davies, K. M. et al. Localization of copper and copper transporters in the human brain. – *Metallomics*, **5**, 2013, № 2, 43-51.
5. Davies, K. M. et al. Copper pathology in vulnerable brain regions in Parkinson's disease. – *Neurobiol. Aging*, **35**, 2014, № 4, 858-866.
6. Yonova, D. Trace elements in CAPD and nondialysed patients with CRF. – *J Hemodialysis*, **8**, 2004, № 1, 101.
7. Vashchenko, G. et R. T. MacGillivray. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. – *Nutrients*, **5**, 2013, 2289-2313.
8. Yonova, D. et al. Comparative study of oxidative stress in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. 2nd WCQCP, 3.06-6.06, 2004, Porto Caras, Halkidiki, Greece.
9. Kono, S. Aceruloplasminemia – an update. – *Int. Rev. Neurobiol.*, **110**, 2013, 125-151.
10. Hare, D. et al. A delicate balance: iron metabolism and diseases of the brain. – *Front. Aging Neurosci.*, **5**, 2013, 34.
11. Choi, B. S. et W. Zheng. Copper transport to the brain by the blood-brain barrier and blood-CSF barrier. – *Brain Res.*, **1248**, 2009, 14-21.
12. Larson, C. A. et al. The role of the methionines and histidines in the transmembrane domain of mammalian copper transporter 1 in the cellular accumulation of cisplatin. – *Mol. Pharmacol.*, **78**, 2010, 333-339.
13. Zheng, G. et al. Relative contribution of CTR1 and DMT1 in copper transport by the blood-CSF barrier: Implication in manganese-induced neurotoxicity. – *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **260**, 2012, № 1, 285-293.

14. H a y w o o d, S. et C. Vaillant. Overexpression of copper transporter CTR1 in the brain barrier of North Ronaldsay sheep: Implications for the study of neurodegenerative diseases. – J. Comp. Pathol., **150**, 2014, 216-224.
15. S q u i t t i, R. Copper dysfunction in Alzheimer's disease: from meta-analysis of biochemical studies to new insight into genetics. – J. Trace Elem. Med. Biol., **26**, 2012, 93-96.
16. G a i e r, E. D. et al. Copper signaling in the mammalian nervous system: synaptic effects. – J. Neurosci. Res., **91**, 2013, 2-19.
17. M c G e e, T. P. et al. Copper block of extrasynaptic GABAA receptors in the mature cerebellum and striatum. – J. Neurosci., **33**, 2013, 13431-13435.
18. K a l e r, S. G. Translational research investigations on ATP7A: An important human copper ATPase. – Ann. N. Y. Acad. Sci., 2014, № 1314, 64-68.
19. T ü m e r, Z. An overview and update of ATP7A mutations leading to Menkes disease and occipital horn syndrome. – Hum. Mutat., **34**, 2013, 417-429.
20. K a l e r, S. G. ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends. – Nat. Rev. Neurol., **7**, 2011, 15-29.
21. M a r m o l i n o, D. et M. Manto. Pregabalin antagonizes copper-induced toxicity in the brain: *In vitro* and *in vivo* studies. – Neurosignals, **18**, 2010, 210-222.
22. K o n o, S. Aceruloplasminemia. – Curr. Drug Targets, **13**, 2012, 1190-1199.
23. P a n, P. L. et al. Desferrioxamine treatment of aceruloplasminemia: long-term follow-up. – Mov. Disord., **26**, 2011, 2142-2144.
24. C r o u c h, P. J. et J. K. Barnham. Therapeutic redistribution of metal ions to treat Alzheimer's disease. – Acc. Chem. Res., **45**, 2012, 1604-1611.
25. A y t o n, S. et al. Ceruloplasmin dysfunction and therapeutic potential for Parkinson disease. – Ann. Neurol., **73**, 2013, 554-59.
26. B h a r u c h a, K. J. et al. Lower serum ceruloplasmin levels correlate with younger age of onset in Parkinson's disease. – J. Neurol., **255**, 2008, 1957-1962.

✉ Адрес за кореспонденция:

Проф. Диана Йонова
 Клиничен център по диализа
 ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
 1431 София
 e-mail: yonovad@abv.bg