

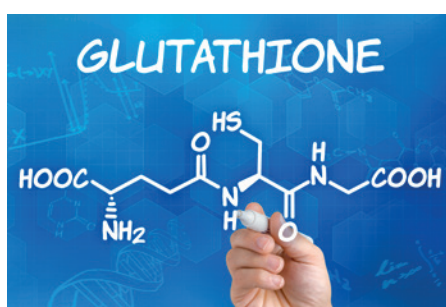
Onemocnění a stárnutí mozku: role deficitu glutathionu

Glutathion (GSH) je tripeptid, který je distribuován v každé buňce lidského organismu. Slouží jako endogenní antioxidant, který ovlivňuje mnoho buněčných funkcí. Společně s dalšími enzymy vytváří glutathionový systém, který hraje klíčovou roli ve využití a regulaci reaktivních forem kyslíku a dusíku (ROS a RNS). Je také důležitý pro časnou dobu embryogeneze, zejména během fertilizace. Referujeme o článku na téma role GSH v centrálním nervovém systému, publikovaném v časopise Molecules; článek popisuje zásadní roli GSH v nervovém systému, zejména při neurodegenerativních onemocněních a stárnutí.

Úvod

Koncentrace GSH se v různých tkáních dospělých savců značně liší. Je přítomen ve vysokých hladinách v centrálním nervovém systému (CNS), přičemž nejvyšší koncentrace GSH se nachází v gliových buňkách kůry. GSH plní v CNS mnoho funkcí, včetně modulace buněčné diferenciace a proliferace, apoptózy, aktivace enzymů, neurotransmise a slouží jako zdroj cysteinu při syntéze proteinů. Mozek a ostatní tkáň používají jednotnou cestu v syntéze GSH. Jsou zde nutné po sobě jdoucí reakce 2 enzymů; 1) glutamylcysteinsyntetáza využívá kyselinu glutamovou a cystein jako substráty pro tvorbu glutamylcysteinu (GluCys) a 2) glutathionsyntetáza pak v návaznosti produkuje GSH z glycinu a GluCys. Antioxidační aktivita GSH probíhá primárně v ledvinách a játrech, ne v mozku, a většina GSH (97 %) v CNS se nachází ve své redukované formě.

Metabolická interakce mezi neurony a astrocyty je zásadní při syntéze GSH. Experiment in vitro prováděný na neuronech a astrocytech ukázal, že hladiny GSH v neuronech se zvyšují v přítomnosti astrocytů pravděpodobně v důsledku přenosu cysteinového prekurzoru z astrocytů do neuronů. Membránová gama-glutamyltranspeptidáza (GT) na povrchu astrocytů přeměňuje extracelulární GSH na dipeptid CysGly a následně na cystein a glycin, které jsou transportovány do neuronu, kde slouží jako prekurzory pro syntézu neuronového GSH. Mnoho tkání uvolňuje GSH do systémového oběhového systému, což podporuje jeho přenos mezi buňkami. V CNS je GSH přítomen jak v extracelulární tekutině, tak v mozkomíšním moku (CSF). Několik orgánů včetně mozku absorbují GSH z plazmy buď přímým vychytáváním, transportem nebo rozkladem GT a dipeptidázami a následným transportem aminokyselin.



Role glutathionu v regulaci homeostázy a metabolismu CNS

Oxidačně redoxní homeostáza je v mozku velmi důležitá. Během procesu stárnutí prokazuje GSH zásadní roli v obraně neuronů proti poškození způsobenému oxidanty, jako jsou ROS a RNS. Různé neurodegenerativní poruchy jsou charakterizovány deplecí buněčného GSH. Jako antioxidant vychytává GSH volné radikály reverzibilními thio-disulfidovými reakcemi. Mitochondrie slouží jako přírodní zásobárny antioxidantů a jsou důležitým zdrojem ROS a RNS a zhruba 10-20 % GSH je obsaženo v mitochondriích CNS. Selektivní deplece mitochondriálního, a nikoli cytoplazmatického GSH z neuronů cerebelárních granulárních buněk (CGN) je spojena se zvýšenou permeabilitou mitochondriálních přechodových pórů, zvýšenou produkcí ROS a zvýšenou buněčnou smrtí. Autoři článku poukazují na fakt, že různé typy buněk v CNS vykazují různou citlivost na oxidační stres v důsledku rozdílných hladin mitochondriálního GSH.

Například astrocyty jsou zranitelnější vůči oxidačnímu stresu než buňky s vyššími hladinami GSH. Neurony jsou specifické vysokou úrovní oxidační fosforylace, která generuje velké množství ROS, a tak vyžadují antioxidační systém k ochraně buněčných

struktur před oxidačním poškozením. V neuronech hraje klíčovou antioxidační roli GSH. Vyčerpání buněčného rezervoáru GSH vede k amplifikaci poškození buněk, hypernitrosylaci, zvýšené úrovni zánětu, poruchám intracelulárních signálních drah p53, Janusovy kinázy (JAK) a jaderného faktoru-B (NF-B), snížené syntéze DNA a buněčné proliferaci, aktivaci cytochromu c, inaktivaci komplexu I elektronového transportního řetězce a apoptotických drah, zablokování methioninového cyklu a kompromitaci epigenetické regulace genové exprese. Deplece GSH má také škodlivé účinky na redoxní homeostázu imunitního systému, molekulární dráhy zapojené do oxidačního a nitrosativního stresu, kontrolu produkce energie a mitochondriální přežití různých typů buněk. Nerovnováha a/nebo nedostatek GSH v neuronech se podílí na patogenezi mozkových poruch včetně AD, amyotrofické laterální sklerózy (ALS), autismu, bipolární poruchy, Huntingtonovy choroby (HD), roztroušené sklerózy (MS), Parkinsonovy choroby (PD) a schizofrenie. Mnoho neurologických poruch je spojeno s narušenou rovnováhou mezi tvorbou ROS a aktivitou antioxidačního systému, zejména GSH. Například narušený metabolismus GSH přispívá k patogenezi PD. Abnormální mitochondriální funkce může také hrát zásadní roli u těchto onemocnění.

Vrozený nedostatek GSH syntetázy může způsobit mentální retardaci, spastickou kvadruplegii (jinak nazývaná spastická tetraparéza; forma dětské mozkové obrny), cerebelární dysfunkci a nedostatek glutamyl-cysteinsyntetázy, což může vést ke spinocerebrální degradaci, ataxii a nepřítomnosti reflexů dolních končetin. Koncentrace GSH klesá v substantia nigra během ontogeneze i v degenerujících dopaminergních neuronech pacientů s PD. Hladiny GSH jsou sníženy v mozku pacientů s epilepsií během

konvulzivních záchvatů a u transgenních epileptických myši. GSH tedy hraje důležitou roli při nástupu a progresi neurologických poruch a neurodegenerativních onemocnění a může sloužit jako biomarker pro diagnostický screening těchto poruch.

Tripeptidová struktura GSH predisponuje tuto molekulu pro potenciální roli neuroaktivní molekuly. Všechny jeho aminokyselinové zbytky mohou interferovat s neuronální signalizací prostřednictvím glutamátových receptorů (GluR). Ztráta nebo nesprávná funkce GluR nebo změna hladin GSH v mozku vede k neuropsychiatrickým symptomům nebo neurologickým abnormalitám. Cysteinový zbytek má ve volném stavu neurotoxické vlastnosti. Podobně jako volný glycin slouží glycinový zbytek v GSH jako agonista N-methyl-D-asparátového (NMDA) receptoru. Změny ve funkci NMDA receptoru mění signální kaskádu vápníku a ovlivňuje synaptickou plasticitu. Mitochondriální GSH slouží jako zásobárna antioxidantů. Deplece mitochondriálního GSH v neuronech je spojena se zvýšenou produkcí ROS a rizikem buněčné smrti.

Glutathion, regulace stárnutí a neurodegenerace

Biochemické studie poukázaly na existenci změn GSH v CNS souvisejících s věkem. Stárnutí je často spojeno s poškozením funkce CNS, které je výsledkem ztráty neuronů a vede ke snížené kognitivní výkonnosti. Souvislost se snížením aktivity nebo exprese glutamát-cystein ligázy (GCL) a nízkými hladinami GSH byla prokázána u mnoha neurologických onemocnění. Studie odhalily vliv stárnutí na homeostázu GSH. S věkem související snížené hladiny GSH jsou spojeny se sníženou expresí GCL.

Některé zdravotní stavy jsou spojeny se změnou aktivity a/nebo exprese GCL. Nedávné animální studie odhalily vliv stárnutí na homeostázu GSH v různých tkáních. Konkrétně byly zaznamenány snížené hladiny GSH v závislosti na věku ve všech testovaných tkáních, což bylo spojeno se sníženou expresí GCL při absenci jakýchkoli změn v expresi GGT a GSH reduktázy, dostupnosti cysteinu nebo množství GSSG.

Deficit glutathionsyntázy (GSSD) je velmi vzácná autozomálně recesivní genetická porucha, která byla celosvětově popsána pouze u přibližně 70 pacientů. Onemocnění je charakterizováno různou úrovní hemolytické anémie, metabolickou acidózou, retinálními dystrofiemi, náchylností k bakteriálním infekcím (včetně sepse), progresivní cerebrální a cerebelární degeneraci, psychomotorické a intelektuální retardaci a dalším neurologickým příznakům. Snížení hladin GSH závislé na věku by tak mohlo přispět k nástupu mnoha onemocnění souvisejících s věkem, ale jak přesně fyziologické stárnutí ovlivňuje expresi GSH a GCL na molekulární úrovni, zůstává nejasné. Jelikož erytrocyty obsahují vyšší hladiny GSH ve srovnání s jinými buňkami, jsou tyto krvinky u pacientů s GSSD náchylnější k negativním účinkům oxidačního stresu, který často vede k hemolytické anémii. Pacienti s těžkou GSSD vykazují také neurologické nálezy, které zahrnují motorické poruchy a opoždění vývoje.

Silná souvislost neurodegenerativních onemocnění s deplecí systému GSH byla prokázána i v jiných studiích. Deplece oxidačních systémů v neuronech, zejména GSH systému, vede ke zvýšení neurozánětu a má důležitou roli v patogenezi neurodegenerativních poruch. Rozvoj a progres ALS v důsledku poškození antioxidantní ochrany

GSH vede k neuronální toxicitě u pacientů s ALS. Bylo také zjištěno, že neurodegenerace a neurozáněť související s Parkinsonovou chorobou souvisí s deplecí systému GSH.

Závěr

Dosavadní výzkum ukazuje, že specifické enzymy antioxidantního systému GSH a jejich kontrola oxidativního a nitrosativního stresu po celou dobu života mají vliv na průběh fyziologického stárnutí, zejména v CNS. Studium glutathionového systému tak zůstane jednou z nejnáléhavějších oblastí výzkumu v biologii stárnutí mozku po mnoho nadcházejících desetiletí. ■

Literatura

1. Iskusnykh, I.Y.; Zakharova, A.A.; Pathak, D. Glutathione in brain disorders and aging. *Molecules* 2022, 27, 324.
2. Dringen, R.; Hirrlinger, J. Glutathione pathways in the brain. *Biol. Chem.* 2003, 384, 505–516.
3. Gu, F.; Chauhan, V.; Chauhan, A. Glutathione redox imbalance in brain disorders. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2015, 18, 89–95.
4. Haddad, J.J.; Harb, H.L. L-gamma-Glutamyl-L-cysteinyl-glycine (glutathione; GSH) and GSH-related enzymes in the regulation of pro- and anti-inflammatory cytokines: A signaling transcriptional scenario for redox(y) immunologic sensor(s)? *Mol. Immunol.* 2005, 42, 987–1014.
5. Morris, G.; Anderson, G.; Dean, O., et al. The glutathione system: A new drug target in neuroimmune disorders. *Mol. Neurobiol.* 2014, 50, 1059–1084.
6. Ribas, V.; García-Ruiz, C.; Fernández-Checa, J.C. Glutathione and mitochondria. *Front. Pharmacol.* 2014, 5, 151.

PharmDr. Marek Lapka
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

inzerce

Doplňek stravy



NEOTAD

Doplňek stravy s obsahem Setria® glutathionu, vitamínu C, vitamínu E a selenu

Vitamin C, vitamin E a selen přispívají k ochraně buněk před oxidativním stresem.



Distributor / informační servis: inPHARM, tel.: 241 432 133, e-mail: info@inpharm.cz