К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН

ОБЗОРЫ

ВЛИЯНИЕ ИОНОВ МЕТАЛЛОВ НА МИКРОТРУБОЧКИ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

П.Н. Шевцов*, Е.Ф. Шевцова, С.О. Бачурин

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; *эл. почта: pnshevtsov@gmail.com

Обобщены собственные результаты сравнительного исследования эффектов ионов железа, цинка и алюминия на структуру микротрубочек в процессе их сборки из тубулина и микротубуллоассоциированных белков мозга крысы с данными по изменению структуры микротрубочек в процессе их сборки из тубулина и белков, ассоциированных с микротрубочками (МАР от англ. microtubules associated proteins), мозга больных болезнью Альцгеймера (БА). В мозге больных БА выявлено значительное снижение количества растворимого тубулина, по сравнению с контрольной группой, в гиппокампе, лобной коре и чёрной субстанции, но не в нижней оливе. Отработаны условия, позволившие впервые провести *in vitro* полимеризацию тубулина и МАР мозга больных БА и получить электронные микрофотографии образовавшихся структур. Показано, что при БА нарушен процесс сборки микротрубочек, в результате чего образуются дефектные структуры. С другой стороны, исследование влияния ионов Al^{3+}, Fe^{3+}, Zn^{2+} на сборку и структуру микротрубочек из тубулина и МАР мозга крысы показало, что любой из исследованных нами металлов способен снижать количество микротрубочек и вызывать образование аномальных структур. По степени деформирующего воздействия на микротубулярную систему клеток мозга и, соответственно, возможной значимости в патогенезе БА, ионы металлов можно расположить в следующей последовательности $Al^{3+} > Zn^{2+} > Fe^{3+}$. Более того, спектр фосфорилирования тубулина и МАР в присутствии ионов алюминия в наибольшей степени отражает фосфорилирование этих белков при болезни Альцгеймера. Сопоставление данных о нарушениях структуры микротрубочек, наблюдаемых при их сборке из препаратов тубулина и МАР из мозга больных БА, и из мозга крыс, но в присутствии ионов металлов, подтверждают вывод о возможной роли металлов в этиопатогенезе болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; тубулин; микротрубочки; ионы металлов; ионы алюминия; фосфорилирование микротубуллярных белков

DOI: 10.18097/BMCRM00050

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является одним из самых серьёзных заболеваний, широко распространённым в развитых и развивающихся странах мира. Приблизительное число заболевших БА – более 24 млн человек во всём мире. Причём, с увеличением возраста количество заболевших увеличивается экспоненциально: более чем 15-кратное увеличение наблюдается между 65 и 85 годами. Клинически БА представляет собой первичную дегенеративную деменцию, сопровождающуюся неуклонным прогрессированием нарушений памяти, интеллектуальной деятельности, высших корковых функций. Этиологические причины активно изучаются; есть значительное число работ и по генетической обусловленности ранних форм деменции альцгеймеровского типа, и по факторам генетической предрасположенности, связи с различными типами патологий и т.д. [1, 2].

К одной из характеристик и широко признанных этиологических причин БА относится аномальное накопление в мозге ионов металлов, в частности, алюминия, железа и цинка, которые часто рассматриваются в качестве эколого-токсикологических факторов развития нейродегенеративных заболеваний [3, 4]. Анализ аутопсийных проб из мозга больных БА выявил аномально высокие концентрации ряда ионов биогенных металлов в сенильных бляшках и нейрофибриллярных пучках, в частности, до 1 мМ Zn^{2+} и Fe^{3+} [5, 6]. Алюминий, третий по распространённости элемент в земной коре и один из ключевых промышленных компонентов нашей повседневной жизни, также обнаружен в мозге больных как наследственной формой БА, так и при сенильной форме БА. Ряд эпидемиологических исследований показывают роль этого металла как фактора риска для развития нейродегенерации альцгеймеровского типа. В последнее время появились также данные об аномальном накоплении этого элемента в мозге больных аутизмом – заболевании, которое также связано с нейродегенеративными повреждениями мозга, и в настоящее время широко обсуждается вероятность того, что развитие этого заболевания у детей связано с использованием алюминия в адъювантах вакцин [7, 8]. В мозге больных БА высокие концентрации алюминия обнаружены во внеклеточном пространстве в амилоидных бляшках [9], а также внутриклеточно; в частности, обнаружено его аномальное накопление в нейронах с нейрофибриллярными пучками [10].

С нейрофибриллярными пучками связана так называемая микротубулярная гипотеза патогенеза БА, согласно которой нарушение микротубулярной системы нейронов мозга является одним из ключевых звеньев её патогенеза [11, 12].

Эта гипотеза основывается на данных о значительном снижении количества микротрубочек (МТ), их длины и структуры в клетках мозга при БА, а также о гиперфосфорилировании белков, ассоциированных с микротрубочками (МАР от англ. microtubules associated proteins) – тау-белка и МАР2. Интересно, что снижение количества микротрубочек в мозге больных БА не всегда строго коррелирует с наличием нейрофибриллярных пучков [13]. Кроме того, в экспериментах *in vitro* обнаружено отсутствие процесса сборки МТ из тубулина (Тб) и МАР, выделенных из мозга больных БА [14]. В связи с этим актуальным является поиск патогенных факторов, способных вызывать эти аномалии микротубулярной системы, в том числе ингибирование сборки МТ, нарушение структуры МТ и гиперфосфорилирование МАР.

Одним из факторов, способствующих развитию данных микротубулярных нарушений, могут быть накапливающиеся в мозге больных БА ионы металлов Al^{3+}, Zn^{2+} и Fe^{3+} [3, 4]. Для подтверждения этого предположения нами было проведено сравнительное исследование влияния ионов этих металлов на структуру МТ в процессе их сборки из Тб и МАР мозга крысы с данными по изменению структуры МТ в процессе их сборки из Тб и МАР мозга больных БА. Прежде всего необходимо было убедиться в достоверности факта снижения количества Тб в мозге больных БА. Тем более, что все предыдущие исследования были проведены на материале биопсии и только в лобной и теменной коре мозга, не затрагивая подкорковые структуры, в которых отмечены наиболее серьёзные изменения при БА – это лимбическая система, средний мозг. Учитывая это, мы провели исследования методом двумерного электрофореза в модификации O'Farell [15] некоторых областей аутопсийного мозга больных БА (71-78 лет) и лиц, не страдавших заболеваниями мозга (74-80 лет, контрольная группа) с целью выявления возможных изменений состава белков, входящих в состав МТ. Для исследования использовали лобную кору (поле 10 по Бродману), гиппокамп (лимбическая система), чёрную субстанцию (средний мозг), нижние оливы (продолговатый мозг). Нижние оливы были выбраны в качестве контроля, поскольку в продолговатом мозге не обнаружено явных морфологических признаков БА. В мозге больных БА было выявлено значительное снижение количества растворимого Тб в гиппокампе, лобной коре (поле 10) и в чёрной субстанции по сравнению контрольной группой. В нижней оливе количественных изменений растворимого Тб не обнаружено [16].

Долгое время существовало мнение о невозможности проведения *in vitro* сборки МТ при полимеризации Тб и МАР из мозга больных БА [14]. Однако, с нашей точки зрения, условия эксперимента у этих авторов не соответствовали особенностям белкового состава микротубулярной фракции в мозге при БА. Как известно из литературных данных и результатов, полученных нами методом двумерного электрофореза, количество Тб и МАР в мозге при БА значительно снижено. Учитывая это, мы изменили условия эксперимента, увеличив в пробе для полимеризации концентрацию общего белка с 7 мг/мл до 15 мг/мл (предполагая таким образом увеличить концентрацию Тб), также повысили концентрацию активатора полимеризации Mg^{2+} с 2 мМ до 6 мМ и увеличили время полимеризации с 1 ч до 6 ч. Внесение этих изменений позволило нам впервые провести *in vitro* полимеризацию Тб и МАР мозга больных БА и получить электронные микрофотографии образовавшихся МТ [17]. Анализ микрофотографий позволяет утверждать, что процесс сборки МТ в мозге больных БА, хотя и происходит, но значительно медленнее и с нарушениями структуры получившихся МТ. Если в норме МТ имеют строго упорядоченное расположение в виде длинных параллельных тяжей, то форма МТ, полученных в результате полимеризации Тб и МАР, выделенных из мозга больных БА, варьирует в широких пределах: от нормально ориентированных до попарноскрученных, находящихся в стадии разрушения, скручивающихся в клубки разной плотности или спутанных в пучки. Количество МТ уменьшено; при этом количество МТ нормальной структуры значительно меньше, чем МТ аномальной структуры. Сравнивая полученные нами микрофотографии с данными литературы, в которых изучались цитоморфологические изменения мозга больных БА, мы предполагаем, что зафиксированные на наших микрофотографиях клубкообразные структуры напоминают такой известный цитоморфологический признак БА, как нейрофибриллярные клубки, в которых присутствуют Тб и МАР, включая и гиперфосфорилированную форму тау-белка [12, 18, 19]. Таким образом, в мозге человека при БА значительно снижено количество Тб в гиппокампе, чёрной субстанции и коре (поле 10). Кроме того, в клетках мозга при БА нарушен процесс сборки МТ, в результате чего образуются дефектные МТ в виде колец, спутанных пучков, скрученных между собой МТ (рис. 1).

Установив нарушение структуры МТ в мозге больных БА, мы, в соответствии с нашим предположением о возможной роли ионов металлов в этих нарушениях, провели исследование влияния ионов металлов на сборку и структуру МТ, выделенных из мозга крысы. Мы выбрали наиболее вероятных кандидатов на роль возможных патогенных факторов из всех исследованных в этом отношении ионов металлов – это ионы биометаллов железа и цинка, а также ионы алюминия. Как известно, ионы металлов крайне необходимы для нормального функционирования клеток. Среди всех белков, обеспечивающих внутриклеточные процессы, приблизительно половина относится к металлопротеинам [20]. К биометаллам, наиболее часто входящим в состав этих металлопротеинов, относятся ионы цинка и железа. Металлопротеины участвуют в обеспечении глобальных внутриклеточных процессов: регуляции экспрессии генов, синтезе энергии в митохондриях, передаче нервных импульсов в синапсе, обеспечении клеточной структуры, активности ферментов [21]. Дисбаланс в содержании биометаллов в мозге приводит к дисфункции нейронов и их гибели [22, 23].

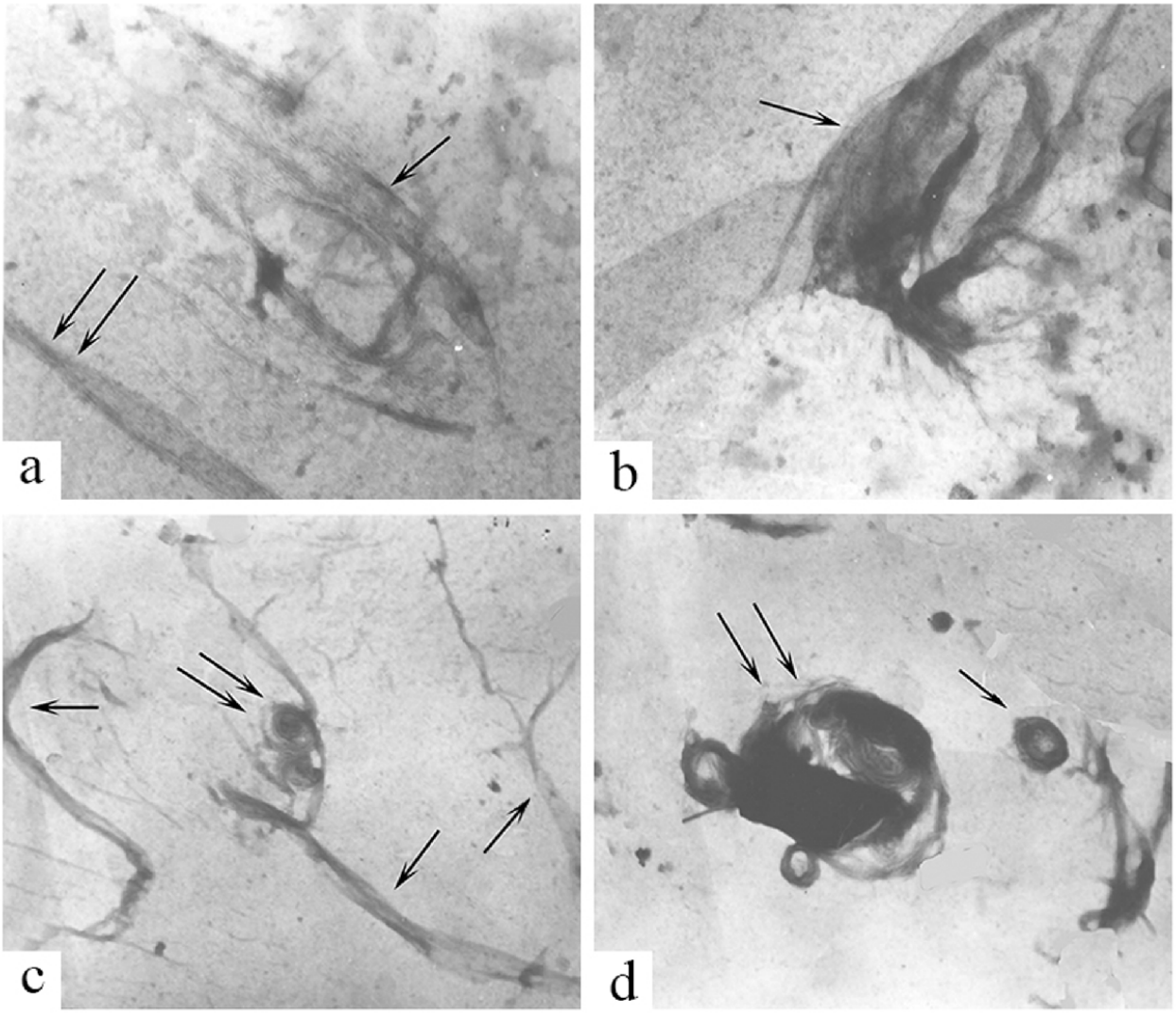

Рисунок 1. Структура МТ, образованных в результате *in vitro* полимеризации Тб and МАР из мозга пациентов с болезнью Альцгеймера; ×20000. a) большой рыхлый клубок и скрученные попарно МТ (двойные стрелки); b) большой запутанный шар; c) небольшие компактные шарики; d) компактные кольцевые клубки различного размера [17].

Ионы Al^{3+} являются для человека экзометаллом, однако, как было описано выше, существуют доказательства, что алюминий может быть одним из факторов, способных провоцировать развитие нейродегенерации и, в частности, болезни Альцгеймера.

По данным литературы, ионы Al^{3+}, Fe^{3+}, Zn^{2+} способны нарушать сборку МТ [24-28]. Однако, данные по влиянию ионов Al^{3+} на полимеризацию Тб и МАР весьма противоречивы: одни авторы утверждают наличие у ионов Al^{3+} стимулирующего [26], а другие, наоборот, ингибирующего эффектов [28]. Оценка влияния ионов Zn^{2+} на полимеризацию Тб и МАР *in vitro* ранее проводилась только при высоких концентрациях ионов Zn^{2+} (500 мкМ), а для Fe^{3+} наши исследования были фактически первыми. Нами было показано, что в концентрациях от 10 мкМ до 500 мкМ все ионы металлов дозозависимо вызывают увеличение светопоглощения в *in vitro* тестах сборки микротрубочек. Однако это не связано с усилением образования нормальных микротрубочек – образующиеся структуры в значительной степени отличаются от структуры микротрубочек, представляющих собой длинные, однонаправленные параллельные тяжи, которые были выявлены в контрольных образцах (в отсутствии ионов металлов). При проведении полимеризации Тб и МАР в присутствии Al^{3+} были установлены нарушения структуры МТ, начиная с минимальной концентрации Al^{3+} – 10 мкМ (рис. 2). Наряду с параллельными МТ в большом количестве выявляются пучки, расщеплённые на отдельные деформированные, кольцеобразно закрученные МТ, кроме этого, отмечается появление бесформенных агрегатов. С повышением концентрации шло нарастание количества структур в виде пучков с хаотично направленными, спутанными, извитыми, деформированными МТ, имеющими на своём протяжении утолщения различной формы и длины, образование кольцеобразных МТ, а при концентрациях выше 500 мкМ образовывались только агрегаты без признаков микротубулярных структур. В случае Zn^{2+} признаки нарушения структур МТ

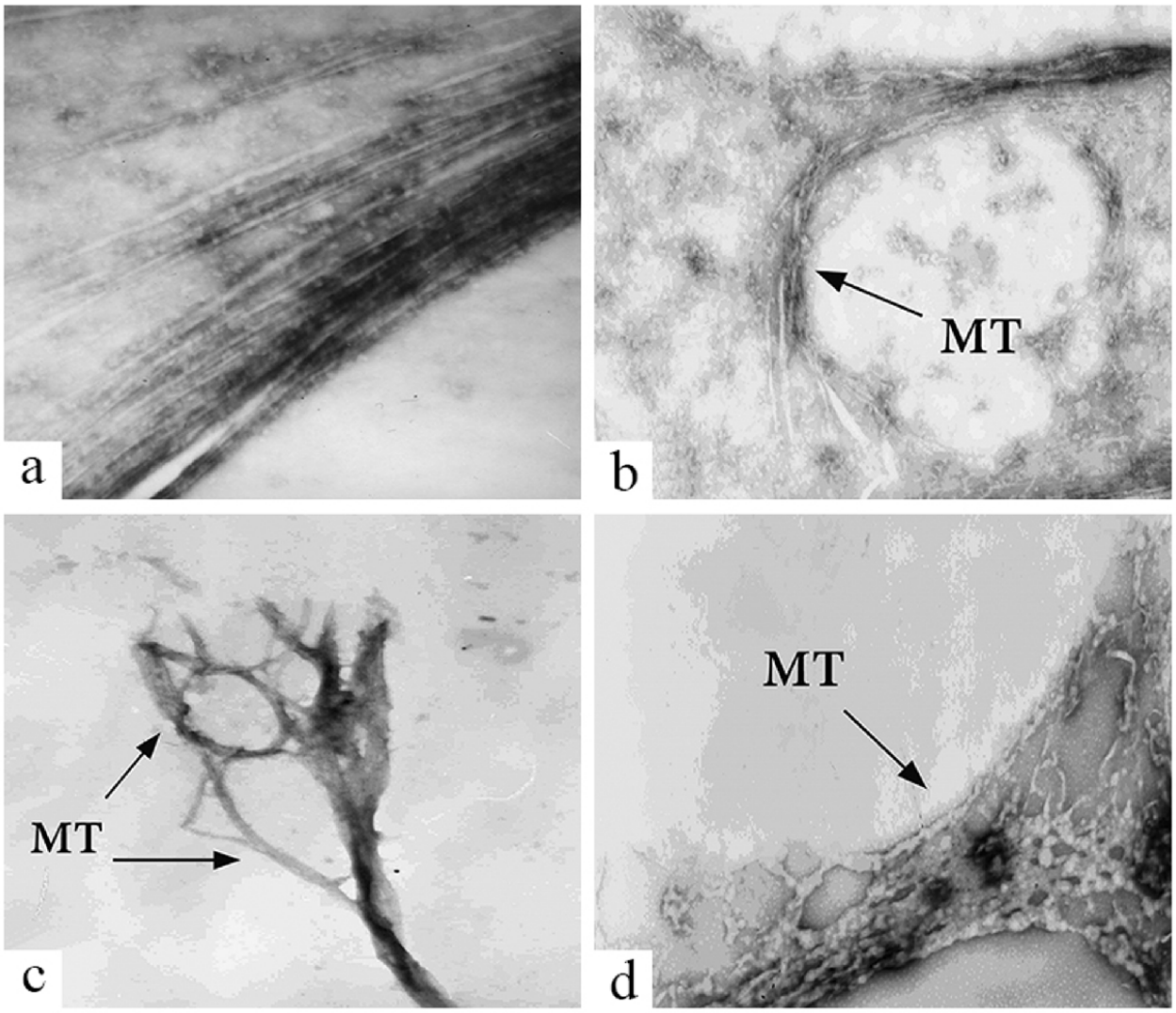

Рисунок 2. Влияние ионов Al^{3+} на структуру МТ. образованных в результате *in vitro* полимеризации Тб and MAP из мозга крысы: a) - контроль МТ (без ионов Al^{3+}, ×30000); b) - 10 мкМ Al^{3+} (×20000); c) - 100 мкМ Al^{3+} (×10000); d) - 250 мкМ Al^{3+} (×20000) [29].

начинают обнаруживаться при концентрации 50 мкМ. Нарушения в структуре МТ заключаются в их укорочении, расщеплении на небольшие фрагменты, образовании спутанных пучков и, в конечном итоге, образовании аморфных агрегатов, которые превалируют в присутствии 500 мкМ Zn^{2+}. Очевидная деформация структуры микротрубочек, образованных в присутствии Fe^{3+}, наблюдается при ещё больших концентрациях – от 100 мкМ. В присутствии 250 мкМ Fe^{3+} наблюдается образование спутанных кольцеобразных клубков и пучков, а уже при 500 мкМ Fe^{3+} практически образуются только агрегаты и незначительное количество деформированных МТ [29].

Исследование ионов Al^{3+}, Fe^{3+}, Zn^{2+} на сборку и структуру МТ показало, что любой из исследованных нами металлов способен снижать количество нормальных микротрубочек. По степени деформирующего воздействия на микротубулярную систему клеток мозга и, соответственно, возможной значимости в патогенезе БА, ионы металлов можно расположить в следующей последовательности $Al^{3+} > Zn^{2+} > Fe^{3+}$. Но, кроме нарушения структуры и собственно процесса сборки микротрубочек, важно было установить влияние этих металлов на одну из возможных причин этих аномалий и важный фактор патогенеза БА – гиперфосфорилирование MAP и, в частности, тау-белка. Именно с агрегацией гиперфосфорилированной формы тау-белка в наибольшей степени связан важный патоморфологический признак БА – нейрофибриллярные пучки. Нами было проведено исследование влияния ионов Al^{3+}, Fe^{3+}, Zn^{2+} в концентрации 10-500 мкМ на фосфорилирование Тб и MAP, выделенных из мозга крысы и сравнение с *in vitro* фосфорилированием Тб и MAP из мозга больных БА, проведенным впервые [30-32]. В результате было установлено, что все исследованные нами ионы металлов оказывали то или иное воздействие на фосфорилирование белков, входящих в состав МТ, но только в присутствии ионов Al^{3+} отмечается ингибирование фосфорилирования

белковой зоны 94 кДа, и Тб (55 кДа), а также стимулирование фосфорилирования тау-белка (67 кДа), что практически полностью совпадает с фосфорилированием Тб и МАР из мозга БА. Сопоставление данных о нарушениях структуры МТ, наблюдаемых при сборке их из препаратов тубулина и МАР, выделенных как из мозга больных БА, так и из мозга крыс, но в присутствии ионов Al^{3+}, Fe^{3+}, Zn^{2+} подтверждают вывод о возможной роли этих металлов в нарушении структуры микротубулярного аппарата и, соответственно, в патогенезе БА.

Таким образом, нарушения гомеостаза ионов Fe^{3+}, Zn^{2+}, их аномальное накопление в нейронах, и, даже в большей степени, накопление ионов Al^{3+}, способны вызывать серьезные нарушения системы микротрубочек, подобные обнаруженным в мозге больных БА: снижение количества микротрубочек, нарушения структуры новых образующихся микротрубочек, аномальное фосфорилирование тубулина и МАР. Учитывая разнообразие функций, выполняемых МТ в клетке, нарушение структуры и количества МТ может быть причиной самых различных внутриклеточных биохимических аномалий и, в конечном счёте, может привести к развитию деструктивных процессов, гибели нейронов, нарушениям когнитивных функций. Эти знания могут способствовать поиску новых направлений в создании лекарственных препаратов, защищающих от действия этих патогенных факторов или способствующих восстановлению обнаруженных изменений микротубулярного аппарата клетки.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Госзадания 0090-2017-0019 и при финансовой поддержке гранта РФФИ_16-03-00079.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reitz, C., Mayeux, R. (2014) Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. Biochemical pharmacology, 88(4), 640-651. DOI:10.1016/j.bcp.2013.12.024

2. Erkkinen, M.G., Kim, M.O., Geschwind, M.D. (2018) Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol., 2, 10(4). pii: a033118. DOI: 10.1101/cshperspect.a033118.

3. Andrasi, E., Farkas, E., Scheibler, H., Reffy, A., Bezur L. (1995) Al, Zn, Cu, Mn and Fe levels in brain in Alzheimer's disease. Arch. Gerontol. Geriatr, 21, 89-97. DOI: 10.1016/0167-4943(95)00643-Y

4. Wenstrup, D., William, D.E., William, R.M. (1990) Trace element imbalances in isolated subcellular fractions of Alzheimer's disease brains. Brain Res., 533, 125-131. DOI: 10.1016/0006-8993(90)91804-P

5. Lovell, M.A., Robertson, J.D., Teesdale, W.J., Campbell, J.L., Markesbery, W.R. (1998) Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. J. Neurol. Sci., 158(1), 47-52. DOI: 10.1016/S0022-510X(98)00092-6

6. Frederickson, C.J., Koh, J.Y., Bush, A.I. (2005) The neurobiology of zinc in health and disease. Nat Rev Neurosci., 6(6), 449-462, DOI: 10.1038/nrn1671

7. Mold, M., Umar, D., King, A., Exley, C. (2018) Aluminium in brain tissue in autism. J Trace Elem Med Biol., 46, 76-82. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.11.01

8. Kern, J.K., Geier, D.A., Sykes, L.K., Geier, M.R. (2013) Evidence of neurodegeneration in autism spectrum disorder. Translational Neurodegeneration., 2, 17. DOI:10.1186/2047-9158-2-17.

9. Yumoto, S., Kakimi, S., Ohsaki, A., Ishikawa, A. (2009) Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. J Inorg Biochem., 103(11), 1579-1584. DOI:10.1016/j.jinorgbio.2009.07.023

10. Perl, D.P., Brody A.R. (1980) Alzheimer's disease – x-ray spectrometric evidence of aluminium accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons. Science, 208, 297-299. DOI: 10.1126/science.7367858

11. Matsuyama, S.S., Jarvik, L.F. (1989) Hypothesis: microtubules, a key to Alzheimer disease. PNAS USA, 86, 8152-8156. DOI: 10.1073/pnas.86.20.8152

12. Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., Shaikh, S.S., Wisniewski, H.M. (1979) Evidence that Alzheimer neurofibrillary tangles originate from neurotubules. Lancet, 1, 578-580. DOI:10.1016/S0140-6736(79)91006-7

13. Cash, A.D., Aliev, G., Seidlak, S.L., Nunomura, A., Fujioka, H., Zhu, X., Raina, A.K. (2003) Microtubule reduction in Alzheimer's disease and aging is independent of filament formation. Amer. J. of Pathology, 162(5), 1623-1627 DOI:10.1016/S0002-9440(10)64296-4

14. Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., Zaidi T., Merz P.A., Wen G.Y., Shaikh S.S., Wisniewski H.M. (1986) Defective brain microtubule assembly in Alzheimer's disease. Lancet, 2(8504), 421-426. DOI:10.1016/S0140-6736(86)92134-3

15. O'Farrell, P.H. (1975) High resolutiion two-dimentional electrophoresis of proteins. J.Biol.Chem., 250, 4007-4021.

16. Smirnov, A.V., Shevtsov, P.N., Burbaeva, G.Sh. (1991) Two-dimensional electrophoretic analysis of the protein spectrum of human brain structures in schizophrenia and senile dementia of the Alzheimer type. Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova, 91(10), 34-36.

17. Shevtsov, P.N., Shevtsova, E.F., Burbaeva, G.Sh., Bachurin, S.O. (2006) Disturbed Assembly of Human Cerebral Microtubules in Alzheimer's Disease. Bull Exp Biol Med, 141(2), 265-268.

18. Zavalishin, I.A., Yachno, N.N., Gavrilova, S.I. (2001) Neurodegenerative diseases and aging. A guide for doctors. Moscow, 277-353.

19. Hirano, A. (1997) Neurons and astrocytes. In: Textbook of neuropathology 3-rd ed. (Davis R., Robertson D. eds.). Willias & Wilkins. Baltimor, 1-109

20. Waldron, K.J., Rutherford, J.C., Ford, D., Robinson, N.J. (2009) Metalloproteins and metal sensing. Nature, 460, 823-830. DOI:10.1038/nature08300

21. Banci, L., Bertini, I. (2013) Metallomics and the Cell. Springer: Basel, Switzerland. DOI: 10.1007/978-94-007-5561-1

22. Myhre, O., Utkilen, H., Duale, N., Brunborg, G., Hofer, T. (2013) Metal dyshomeostasis and inflammation in Alzheimer's and Parkinson's diseases: Possible impact of environmental exposures. Oxid. Med. Cell. Longev., 2013, 2013:726954. DOI:10.1155/2013/726954

23. Wright, R.O., Baccarelli, A. (2007) Metals and neurotoxicology. J. Nutr., 137, 2809–2813. DOI: 10.1093/jn/137.12.2809

24. Eagle, G.R., Zombola, R.R., Himes, R.H. (1983) Tubulin-Zinc interactions: binding and polymerization studies. Biochemistry, 22(1), 221-228. DOI: 10.1021/bi00270a032

25. Hesketh, J.E. (1981) Impaired microtubule assembly in brain from zinc-deficient pigs and rats. Intern. J. Biochem., 13(8), 921-926. DOI:10.1016/0020-711X(81)90019-7

26. Macdonald, T.L., Humphreys, WG., Martin, R.B. (1987) Promotion tubulin assembly by aluminum ion *in vitro*. Science, 236, 183-186. DOI:10.1126/science.3105058

27. Schmidt, R., Bohm, K., Vater, W., Unger, E. (1991) Aluminium induced osteomalacia and encephalopathy – an aberration of the tubulin assembly into microtubules (MTs) by Al^{3+}? Progress in Histo-and Cytochemistry, 23, 355-364. DOI:10.1016/S0079-6336(11)80205-6

28. Wallin, M., Larsson, H., Edstrem, A. (1977) Tubulin sulfhydryl groups and polymerization *in vitro*: Effects of di- and trivalent cations. Experimental Cell Research., 107, 219-225. DOI:10.1016/0014-4827(77)90403-7

29. Shevtsov, P.N., Shevtsova, E.F., Burbaeva, G.Sh. (2016) Effect of Aluminum, Iron, and Zinc Ions on the Assembly of Microtubules from Brain Microtubule Proteins. Bull Exp Biol Med. 161(4), 451-455, DOI: 10.1007/s10517-016-3436-9.

30. Shevtsov, P.N., Shevtsova, E.F., Burbaeva, G.Sh. (2008) Effect of tacrine, amiridine,akatinol memantine, and triazolam on phosphorylation, structure, and assembly of microtubules from brain microtubular proteins in Alzheimer diseases. Bull Exp Biol Med., 145(2), 218-222. DOI:10.1007/s10517-008-0054-1

31. Shevtsov, P.N., Burbaeva, G.Sh. (1999) The influence of aluminum ions on the phosphorylation of tubulin and brain microtubular proteins. Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova, 99(9), 52-53.

32. Shevtsov, P.N., Burbaeva, G.Sh. (2001) The effects of aluminum ions on the phosphorylation of tubulin and microtubule proteins in the brain. Neurosci Behav Physiol., 31(2), 183-184. DOI:10.1007/s10517-016-3436-9

Поступила: 25. 06. 2018.
Принята к публикации: 10. 07. 2018.

INFLUENCE OF METAL IONS ON MICROTUBULES AS A POSSIBLE MECHANISM OF PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

P.N. Shevtsov*, E.F. Shevtsova, S.O. Bachurin

Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
142432 Chernogolovka, Moscow region, 1 Severny proezd; *e-mail: pnshevtsov@gmail.com

The article provides an overview of our own results of comparative study of influence of ions of iron, zinc and aluminium on the structure of microtubules from tubulin and microtubules associated proteins of rat brain with data on the structure of microtubules from tubulin and microtubules associated proteins from the brain of patients with Alzheimer's disease (AD). A significant decrease in the amount of soluble tubulin was found in the postmortem brain of AD patients in comparison with the control group in the hippocampus, frontal cortex and substantia nigra, but not in the inferior olive. *In vitro* polymerization of tubulin and microtubules associated proteins from the brain of AD patients and electron micrographs of microtubules were obtained. The assembly of microtubules from brains of AD patients is disrupted, resulting in defective structures. On the other hand, the study of the influence of Al^{3+}, Fe^{3+}, Zn^{2+} on the microtubules from rat brains tubulin and microtubules associated proteins assembly and structure has shown that all studied metals are able to reduce the amount of microtubules and induce the assembly of anomal structures. According to the degree of the destructive effect on the microtubules and, accordingly, the possible significance in the pathogenesis of Alzheimer disease, metal ions can be arranged in the following sequence $Al^{3+} > Zn^{2+} > Fe^{3+}$. Moreover, phosphorylation of tubulin and microtubules associated proteins in the presence of aluminum ions to the greatest extent reflects the phosphorylation of these proteins at AD. Comparison of data on the structure of microtubules after their assembly from brains of AD patients tubulin and microtubules associated proteins from brains of AD patients, and from the brain of rats, but in the presence of metal ions, confirm the conclusion about the possible role of the metals in the AD etiopathogenesis.

Key words: Alzheimer's disease; tubulin; microtubules; metal ions; aluminum ions; phosphorylation of microtubular proteins

ACKNOWLEDGMENTS

This work was done in frames of the IPAC Research Program Framework 0090-2017-0019 and supported by the Russian Foundation (grant No. 16-03-00079).