proLékaře.cz | 15.8.2025

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Mitochondriální enzym ABAD a jeho role v rozvoji a léčbě Alzheimerovy nemoci

Mitochondrial enzyme ABAD and its role in the development and treatment of Alzheimer's disease

Ondřej Benek • Kamil Musílek • Kamil Kuča

Došlo 15. května 2012 / Přijato 2. července 2012

Souhrn

Již delší dobu je známa souvislost mezi peptidem *β*-amyloidem (A*β*) a Alzheimerovou nemocí (AD). Původní hypotéza považující za hlavní toxickou formu A*β* nerozpustné extracelulární plaky je dnes již překonána a zájem se upírá k rozpustným formám A*β* a jejich působení uvnitř buňky. Je známo mnoho intracelulárních proteinů interagujících s A*β*, mezi nimi též mitochondriální enzym amyloid vázající alkoholdehydrogenasa (ABAD). Vazba A*β* na tento enzym poškozuje zatím ne zcela známým mechanismem mitochondrie a v konečném důsledku vede až k zániku buňky. V této práci jsou shrnuty dosavadní poznatky o enzymu ABAD, jeho roli v rozvoji AD a možnostech ovlivnění interakce ABAD-A*β* jako potenciálním cíli pro farmakoterapii tohoto závažného onemocnění.
Klíčová slova: Alzheimerova nemoc • amyloid-*β* peptid • mitochondriální dysfunkce • amyloid vázající alkohol dehydrogenasa • frentizol

Summary

The amyloid-*β* peptide (A*β*) has been associated with Alzheimer's disease (AD) for some time. The original amyloid cascade hypothesis declared that the insoluble extracellular plaques were responsible for main A*β* toxicity. Nowadays, this hypothesis is outdated and soluble intracellular A*β* forms and their effects within the cell have come into the centre of attention. There are many intracellular proteins interacting with A*β* including the mitochondrial enzyme amyloid-binding alcohol dehydrogenase (ABAD). The interaction between ABAD and A*β* impairs mitochondrial functions and ultimately results in cell death. In this review, current findings concerning the enzyme ABAD are summarized. Its role in AD development and its interaction with A*β* as a potential therapeutic target are discussed.
Keywords: Alzheimer's disease • amyloid-*β* peptide • mitochondrial dysfunction • amyloid-binding alcohol dehydrogenase • frentizole

O. Benek
Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra toxikologie a Centrum pokročilých studií, Hradec Králové

doc. PharmDr. Kamil Musílek, Ph.D. (✉)
Univerzita Hradec Králové, Přírodovědecká fakulta, Katedra chemie
Rokitanského 62, 500 03 Hradec Králové, Česká republika
e-mail: kamil.musilek@gmail.com

K. Kuča
Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Úvod

Alzheimerova choroba je nejběžnějším neurodegenerativním onemocněním vyskytujícím se u starší populace. Poprvé bylo onemocnění popsáno na začátku 20. století Aloisem Alzheimerem. Je pro ni charakteristické progresivní poškození kognitivních funkcí a paměti. Ztráta mozkových funkcí vede k naprosté sociální nesamostatnosti a v konečném důsledku ke smrti. Navzdory intenzivnímu výzkumu není dosud známa přesná příčina vzniku AD a mechanismus patologie v raném stadiu onemocnění, a tedy ani neexistuje efektivní terapie.

Hlavními patologickými znaky vyskytujícími se v postižených oblastech mozku jsou přítomnost extracelulárních senilních plaků tvořených peptidem *β*-amyloidem (A*β*), intracelulárních neurofibrilárních klubek vznikajících agregací fosforylovaného tau-proteinu a ztráta neuronů, především cholinergních[1, 2]. AD je dále spjata se zánikem synapsí, poškozením mitochondrií a zánětlivou reakcí[3–7].

Ačkoliv není známa přesná příčina AD, předpokládá se, že hlavní roli v patologii onemocnění hraje zvýšená tvorba peptidu *β*-amyloidu (A*β*). A*β* vzniká proteolytickým štěpením amyloidového prekurzorového proteinu (APP) enzymy *β*- a γ-sekretasou. Při štěpení APP vznikají peptidy o délce převážně 40 a 42 aminokyselin[8, 9]. Původní hypotéza tzv. amyloidní kaskády předpokládala, že ukládání nerozpustného A*β* v extracelulárním prostoru je prvotní příčinou rozvoje onemocnění. Novější data však ukazují, že nositelem toxicity jsou rozpustné formy A*β* oligomerů vyskytující se intracelulárně, jejichž kumulace uvnitř buňky časově předchází vzniku senilních plaků[10–13]. Na základě těchto zjištění byla upravena původní hypotéza a výzkum se zaměřil na působení A*β* uvnitř buňky.

Stále více důkazů ukazuje na mitochondrie jako hlavní místo toxicity intracelulárního A*β* (obr. 1)[14]. Již delší

proLékaře.cz | 15.8.2025

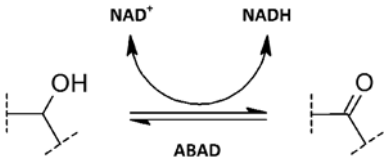
Obr. 1. Projevy toxicity mitochondriálního β-amyloidu

dobu je známo, že AD je spojena s oxidativním stresem a poškozením mitochondrií. Byly zjištěny změny v počtu a velikosti mitochondrií[15], snížení energetického metabolismu[16], zvýšený oxidativní stres[17], poruchy homeostázy vápníku[18] a změny v mitochondriální DNA[19]. Dále byla prokázána přítomnost A*β* v mitochondriích zvířecího modelu onemocnění i u lidských pacientů a jeho negativní dopad na jejich fungování[20, 21]. *In vitro* bylo prokázáno, že A*β* působí poškození dýchacího řetězce, snížení membránového potenciálu, únik cytochromu *C*, zvýšenou tvorbu mitochondriálního permeabilního tranzitního kanálu (mPTP) a zvýšenou tvorbu volných radikálů[22–24]. Jakou cestou se A*β* dostává do mitochondrií, zatím nebylo jednoznačně zodpovězeno. Nejpravděpodobnější se jeví možnost prostupu skrze transportní kanály TOM40 (vnější mitochondriální membrána) a TIM22 (vnitřní mitochondriální membrána)[25]. Další možností je transport přes tzv. MAMs (membrány asociované s mitochondriemi), které jsou součástí endoplazmatického retikula[26, 27].

Bylo identifikováno několik mitochondriálních enzymů, které přímo interagují s A*β* za ovlivnění jejich fyziologické funkce, např. ABAD, CypD, GAPDH, HtrA2[28–31]. Mezi nimi amyloid vázající alkoholdehydrogenasa (ABAD) se zdá být klíčovou pro rozvoj neurotoxicky mitochondriálního A*β*[21]. V tomto článku jsou shrnuty dosavadní poznatky o tomto enzymu, jeho roli v rozvoji AD a možnostech farmakologického ovlivnění interakce ABAD-A*β* jako perspektivním cíli pro terapii AD.

ABAD a jeho fyziologická funkce

Enzym ABAD poprvé popsali v roce 1997 Yan et al.[28] a o rok později byl identifikován jako lidská obdoba dříve objevené hovězí hydroxyacyl-CoA dehydrogenasy typu II[32]. Původně byl označen jako ERAB (s endoplazmatickým retikulem asociovaný amyloid vázající protein) podle kompartmentu, ve kterém byl původně chybně identifikován. Jeho skutečná lokalizace je uvnitř mitochondriální matrix[33]. Enzym má ještě další alternativní názvy jako SCHAD[34], HADH II[35], 17*β*-HSD10[36], MBHD[37]. Tyto názvy byly odvozeny



Obr. 2. Oxidace alkoholů a redukce ketonů prostřednictvím ABAD

podle různých substrátů, jejichž přeměnu je ABAD schopen katalyzovat.

ABAD je NAD-dependentní oxidoreduktasa patřící do SDR (dehydrogenasy/reduktasy s krátkým řetězcem) skupiny enzymů. Je to multifunkční enzym katalyzující redukci aldehydů a ketonů a oxidaci alkoholů (obr. 2)[38]. ABAD je poměrně málo substrátově specifický a experimentálně pro něj bylo popsáno mnoho potenciálních substrátů. Je však otázkou, které z nich enzym skutečně přeměňuje v prostředí organismu[27].

Hlavní fyziologickou funkcí ABAD je pravděpodobně třetí krok *β*-oxidace mastných kyselin s krátkým rozvětveným řetězcem, kde vystupuje jako *L*-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenasa. Tomu by napovídala i lokalizace enzymu uvnitř mitochondriální matrix[39]. Z hlediska energetického metabolismu se jeví významná též schopnost metabolizovat ketolátky např. *β*-hydroxybutyrát, a tím dodávat buňce energii při nedostatku kyslíku[40]. Účastní se též degradační cesty isoleucinu. Nesmyslná mutace v genu kódujícím ABAD vede k poruše katabolismu isoleucinu, která se klinicky projeví jako progresivní ztráta mentálních a motorických schopností, mentální retardací a epilepsií[37].

Dalšími zvažovanými funkcemi jsou oxidace a inaktivace estradiolu a steroidních modulátorů $GABA_A$ receptoru. Role ABAD v inaktivaci estradiolu by mohla vysvětlit, proč AD trpí častěji ženy než muži[38, 41]. ABAD je také pravděpodobně součástí mitochondriální RNAsy P. Tato funkce nesouvisí s enzymatickou aktivitou ABAD. RNAsa P je enzym důležitý pro správnou tvorbu tRNA a následně i syntézu proteinů v mitochondriích[42, 43].

Struktura a mechanismus funkce

ABAD se v buňce vyskytuje ve formě homotetrameru. Katalytická triáda sestává z aminokyselin Ser155, Tyr168 a Lys172 a je tedy stejná jako u ostatních enzymů z SDR skupiny[39]. Kofaktor NAD^+/NADH se váže na enzym v blízkosti aminokyselin katalytické triády a vytváří s nimi nevazebné interakce. Vazebné místo pro substrát obsahuje oblast s kladně nabitými zbytky aminokyselin lysinu a histidinu, se kterými interaguje záporně nabitá část substrátů obsahujících v molekule CoA. Proto jsou substráty, které ve své molekule CoA neobsahují, enzymem přeměňovány méně efektivně. Hydrofobní oblast oddělující katalytickou triádu a oblast s kladným nábojem je vhodně uspořádána pro interakci s alifatickým řetězcem mastné kyseliny. Všechny tyto skutečnosti podporují domněnku, že acyl-CoA jsou primárním substrátem ABAD[39, 44].

Mechanismus katalýzy lze přiblížit na příkladu reduk-

proLékaře.cz | 15.8.2025

ce ketonu na alkohol. Tyr168 interaguje s karbonylovou skupinou substrátu, čímž zvyšuje elektrofilitu karbonylového uhlíku. Amoniová skupina Lys172 interaguje s tyrosinem za zvýšení jeho acidity. Donorem hydridu pro vlastní redukci je kofaktor NADH. Při přenosu hydridu na aktivovaný karbonyl současně dochází k deprotonaci Tyr168 a proton je přenesen na nově vytvořený hydroxylový anion. Záporný náboj vzniklý na Tyr168 je stabilizován vytvořením vodíkové vazby se Ser155[39)].

Na rozdíl od ostatních enzymů SDR skupiny obsahuje molekula ABAD navíc dvě sekvence aminokyselin (rezidua 102–107 a 141–146). Právě oblast zahrnující rezidua 102–107 a nacházející se v blízkosti aktivního centra enzymu je místem vazby A*β*[21, 39, 44)].

Interakce ABAD-A*β* a její důsledky

Interakce ABAD s A*β* byla poprvé prokázána v roce 1997 pomocí kvasinkového dvouhybridního systému[28)]. V následujících letech bylo toto zjištění potvrzeno za použití dalších metod, např. ELISA[45)], krystalografie[21)], SPR (surface plasmon resonance)[21, 46)], ko-imunoprecipitace[21, 28)] nebo imunocytochemie následované konfokální mikroskopií[21)].

Vazebným místem A*β* je oblast aminokyselinových reziduí 100–110, označovaná též jako Loop-D. Bodové mutace v oblasti Loop-D (konkrétně rezidua 98–101 a 108–110) zabránily vazbě A*β* na enzym[21)]. Ostatní enzymy SDR skupiny tuto oblast ve své molekule neobsahují[39)]. To by vysvětlovalo, proč pouze ABAD a nikoliv ostatní SDR enzymy interaguje s A*β*.

Vazba A*β* na enzym způsobí sterické změny v oblasti vazebného místa pro kofaktor NAD^+, který se pak nemůže na enzym vázat, a tím je inhibována jeho funkce. Naopak enzym s navázaným kofaktorem s A*β* neinteraguje. Ačkoliv se tedy A*β* a NAD^+ vážou na různá místa enzymu, jejich současné navázání se vylučuje[21, 46)].

A*β* inhibuje funkci enzymu (K_i = 1,2–1,6 μM) pro substrát acetoacetyl-CoA[47, 48)]. Zajímavé však je, že vazba A*β* na ABAD je popsána již při koncentracích v řádu desítek nM[28, 46)]. Možné vysvětlení předpokládá, že pro inhibici enzymu nestačí navázání monomerní formy A*β*, ale je jí dosaženo až agregovanou oligomerní formou amyloidu[27)].

Byly provedeny pokusy na živých buňkách, které ve zvýšené míře exprimovaly v různých kombinacích ABAD, enzymaticky inaktivní ABAD, A*β* nebo APP. Při těchto pokusech bylo zjištěno, že zvýšenou toxicitu vykazoval A*β* (resp. APP) pouze v těch buňkách, které současně exprimovaly i funkční ABAD. Samotný A*β*/APP nebo v kombinaci s inaktivní formou ABAD měl podstatně nižší toxické účinky. Z toho lze usuzovat, že toxicita A*β* nespočívá v inhibici enzymu, ale ve změně jeho vlastností (např. funkce nebo lokalizace). Nositelem toxicity je tedy katalyticky aktivní enzym po navázání A*β*, čemuž by odpovídalo i výše zmíněné zjištění, že vazba A*β* na enzym probíhá již v o dva řády nižších koncentracích, než jaká je potřebná k jeho inhibici[47)]. Při jiném experimentu potvrzujícím tuto domněnku vedlo podání protilátek proti ABAD ke snížení toxicity A*β*[28)].

Proteomické studie odhalily dva proteiny, jejichž exprese se zvyšuje v důsledku interakce ABAD-A*β*. Peroxiredoxin II je antioxidačně působící enzym a jeho zvýšená exprese působí protektivně proti toxickým účinkům A*β*[49)]. Druhý z proteinů, endofilin I (EP-I), působí naopak cytotoxicky, když aktivuje proapoptotickou signální kaskádu[50, 51)].

Mechanismus toxicity komplexu ABAD-A*β*

Mechanismus, kterým A*β* po navázání na ABAD rozvíjí svoji neurotoxicitu, není dosud znám, avšak existuje několik teorií. Nejčastěji zmiňovaná teorie předpokládá, že ABAD po navázání A*β* produkuje toxické aldehydy HNE (4-hydroxynonenal) a MDA (malondialdehyd), které za normálních okolností naopak detoxikuje. Tato teorie je podpořena výsledky experimentů na buněčných liniích. V nich pouze buňky, které exprimovaly katalyticky aktivní ABAD a současně A*β*, vykazovaly zvýšenou tvorbu HNE a MDA. Naopak buňky exprimující pouze ABAD vykazovaly zvýšenou odolnost proti toxickým účinkům těchto aldehydů. K tomu může docházet buď na základě změny funkce enzymu, anebo změny distribuce enzymu, jenž následně dostane možnost metabolizovat substráty z jiných kompartmentů[47, 52, 53)].

Jiná teorie předpokládá, že ABAD po interakci s A*β* ve zvýšené míře metabolizuje hormon estradiol, ať už vinou změny distribuce enzymu, nebo v důsledku jeho zvýšené exprese a následně i aktivity[36)]. Bylo prokázáno, že estradiol působí protektivně vůči toxickým účinkům A*β* a jeho preventivní podávání snižuje riziko onemocnění AD[54)].

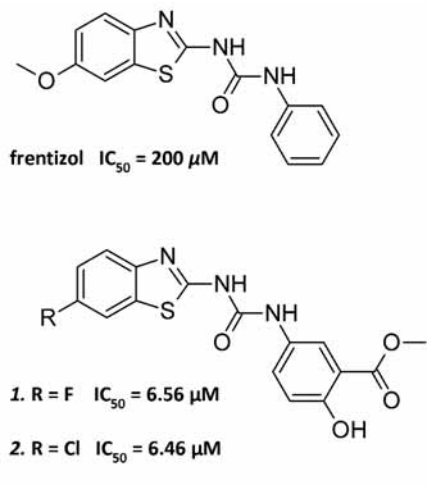
Další možností je poškození funkce mitochondriální RNAsy P, které je ABAD součástí. To by narušilo syntézu mitochondriálních proteinů, včetně součástí dýchacího řetězce, s následným poškozením energetického metabolismu buňky[42, 43)].

V neposlední řadě může být toxicita interakce ABAD-A*β* zprostředkována proteinem EP-I, jehož exprese je v důsledku této interakce zvýšená. EP-I aktivuje enzym JNK (c-Jun N-terminální kinasa), který je součástí proapoptotické signální kaskády, což může v konečném důsledku vést až k zániku buňky. Zvýšená aktivace JNK je spojována s patologií AD již delší dobu a protein Ep-I se tak zdá být možným propojením mezi ní a působením A*β*[50, 51)].

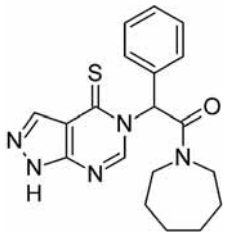
Ovlivnění interakce ABAD-A*β* jako potenciální cíl terapie AD

Pro ověření, zda je Loop-D skutečně místem vazby A*β* a zda její přerušení sníží toxicitu, byl syntetizován tzv. ABAD-návnadový peptid (ABAD-decoy peptide; ABAD-DP), jehož aminokyselinová sekvence (rezidua 92–120) oblast Loop-D zahrnuje. Předpokládalo se, že ABAD-DP vyváže A*β*, a tím ochrání vlastní enzym. Peptid blokoval vazbu ABAD-A*β* s K_i v řádu jednotek μM. K_d pro komplex A*β* s ABAD-DP byla podobná jako pro ABAD-A*β*. Při pokusech na buněčných liniích, které byly vystaveny působení A*β*, snížilo podání ABAD-DP tvorbu volných radikálů, uvolňování cytochromu *C* z mitochondrií a zvýšilo životaschopnost buněk[21)]. Systémová léčba pomocí ABAD-DP (obohaceného o aminokyselinové sekvence umožňující přechod přes membrány a vstup do mitochondrií) u zvířecího

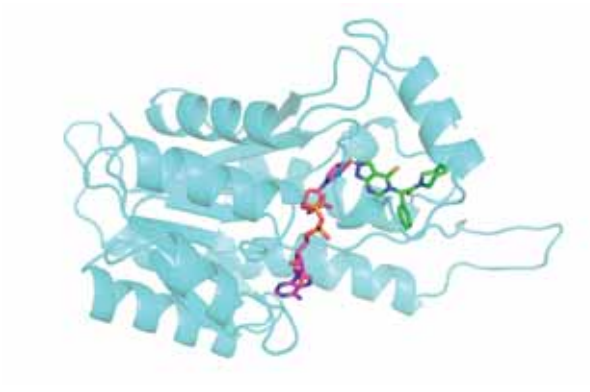
proLékaře.cz | 15.8.2025



Obr. 3. Struktura frentizolu a dvou nejúčinnějších derivátů s hodnotami IC_{50}



Obr. 4. Struktura inhibitoru AG18051



Obr. 5. Monomer ABAD s navázaným kofaktorem NAD^+ (fialová) a inhibitorem AG18051 (zelená). Žlutě je naznačeno místo vzniku kovalentní vazby mezi kofaktorem a inhibitorem.

modelu AD zlepšila kognitivní schopnosti v porovnání s neléčenou skupinou[55]. Na základě výše uvedených údajů se jeví interakce ABAD-A*β* jako perspektivní cíl pro farmakoterapeutický zásah.

ABAD-DP je jako peptid svým charakterem nevhodný pro běžnou léčbu. Peptidy jsou málo dostupné po perorálním podání a v organismu mají nízkou stabilitu. Je proto snaha nalézt nízkomolekulární látky schopné inhibovat interakci ABAD-A*β*. První výsledky v této oblasti publikoval Xie et al.[45].

Byl proveden screening skupiny 50 látek, o nichž se vědělo, že interagují buď s A*β*, nebo s ABAD, anebo působí neuroprotektivně, na schopnost inhibovat interakci ABAD-A*β*. Aktivitu vykázaly tři sloučeniny: A*β* vážící barviva Kongo červeň a thioflavin-T a neuroprotektivní látka resveratrol. Jako nejvhodnější kandidát pro další zkoumání byl vybrán thioflavin-T pro svou nízkou toxicitu a dobrý průnik přes biologické membrány. Při následném screeningu analogických struktur byla objevena účinnější látka frentizol, známé imunosupresivum a antivirotikum používané například k léčbě revmatické artritidy. Na základě předlohové molekuly frentizolu byla připravena a otestována série jeho strukturních analogů, z nichž dva nejúčinnější vykazovaly 30× vyšší inhibiční aktivitu vůči ABAD ve srovnání s frentizolem (obr. 3)[45]. Zatím však nebylo prokázáno, zda jsou inhibiční vlastnosti těchto látek specifické pro vazbu ABAD-A*β* a zda jsou schopné snižovat toxicitu A*β*.

Jinou možností jak zabránit *β*-amyloidem indukované neurotoxicitě je inhibovat katalytickou funkci ABAD, která se pro ni jeví jako nezbytná. Tento přístup je však méně specifický pro vlastní onemocnění a bude jím ovlivněna i fyziologická funkce enzymu, což by se mohlo projevit v podobě nežádoucích účinků. Za tímto účelem byla testována sloučenina AG18051 (obr. 4)[44, 56].

AG18051 je specifický inhibitor ABAD, který nemá strukturní podobnost se žádným ze známých substrátů. Váže se na aktivní místo enzymu, kde se orientuje do oblasti vazebného místa pro substrát a vytváří kovalentní vazbu s kofaktorem NAD^+ (obr. 5). Na živých buňkách bylo potvrzeno, že inhibice ABAD pomocí AG18051 snižuje toxicitu A*β*. Bylo též prokázáno, že AG18051 částečně brání vazbě A*β* na ABAD. Vzhledem k mechanismu inhibice odpovídá toto zjištění výše zmíněné skutečnosti, že současná vazba kofaktoru a A*β* na enzym se vylučuje. Schopnost inhibovat vazbu ABAD-A*β* tak pravděpodobně přispívá k neuroprotektivním účinkům AG18051[44, 56].

Závěr

ABAD je dosud nejlépe prozkoumaným intracelulárním proteinem interagujícím s A*β*. Přímá vazba A*β* na tento mitochondriální enzym byla jednoznačně prokázána pomocí různých metod. Interakce ABAD-A*β* vede k poškození mitochondrií typickému pro AD. Inhibice této interakce tedy představuje perspektivní cíl pro terapii AD, což bylo potvrzeno za použití ABAD-DP. První pokusy o nalezení nízkomolekulárního inhibitoru vedly k syntéze série derivátů frentizolu. Pro další vývoj léčiv tohoto typu je však nezbytné hlouběji porozumět podstatě interakce ABAD-A*β* a zjistit přesný mechanismus jejího toxického působení.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Price D. L., Sisodia S. S.**:Mutant genes in familial Alzheimer's disease and transgenic models. Annu. Rev. Neurosci. 1998; 21, 479–505.
2. **Selkoe D. J.** Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. Nature. 1999; 399(Suppl), A23–31.

proLékaře.cz | 15.8.2025

3. **Reddy P. H., Mani G., Park B. S., et al.** Differential loss of synaptic proteins in Alzheimer's disease: implications for synaptic dysfunction. J. Alzheimers Dis. 2005; 7(2), 103–117; discussion 173–180.
4. **Golde T. E.** Inflammation takes on Alzheimer disease. Nat. Med. 2002; 8(9), 936–938.
5. **Reddy P. H., McWeeney S., Park B. S. et al.** Gene expression profiles of transcripts in amyloid precursor protein transgenic mice: up-regulation of mitochondrial metabolism and apoptotic genes is an early cellular change in Alzheimer's disease. Hum. Mol. Genet. 2004; 13(12), 1225–1240.
6. **Reddy P. H., Beal M. F.** Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease? Brain Res. Brain Res. Rev. 2005; 49(3), 618–632.
7. **Reddy P. H., McWeeney S.** Mapping cellular transcriptosomes in autopsied Alzheimer's disease subjects and relevant animal models. Neurobiol. Aging. 2006; 27(8), 1060–1077.
8. **Keller J. N.** Age-related neuropathology, cognitive decline, and Alzheimer's disease. Ageing Res. Rev. 2006; 5(1), 1–13.
9. **Selkoe D. J.** Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol. Rev. 2001; 81(2), 741–766.
10. **Hardy J. A., Higgins G. A.** Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science. 1992; 256(5054), 184–185.
11. **Dahlgren K. N., Manelli A. M., Stine W. B. Jr., Baker L. K., Krafft G. A., LaDu M. J.** Oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptides differentially affect neuronal viability. J. Biol. Chem. 2002; 277(35), 32046–32053.
12. **Gouras G. K., Tsai J., Naslund J. et al.** Intraneuronal Abeta42 accumulation in human brain. Am. J. Pathol. 2000; 156(1), 15–20.
13. **Wirths O., Multhaup G., Bayer T. A.** A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid peptide-the first step of a fatal cascade. J. Neurochem. 2004; 91(3), 513–520.
14. **Tillement L., Lecanu L., Papadopoulos V.** Alzheimer's disease: effects of ß-amyloid on mitochondria. Mitochondrion. 2011; 11(1), 13–21.
15. **Hirai K., Aliev G., Nunomura A. et al.** Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. J. Neurosci. 2001; 21(9), 3017–3023.
16. **Bubber P., Haroutunian V., Fisch G., Blass J. P., Gibson G. E.** Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: mechanistic implications. Ann. Neurol. 2005; 57(5), 695–703.
17. **Butterfield D. A., Drake J., Pocernich C., Castegna A.** Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide. Trends Mol Med. 2001; 7(12), 548–554.
18. **LaFerla F. M.** Calcium dyshomeostasis and intracellular signalling in Alzheimer's disease. Nat. Rev. Neurosci. 2002; 3(11), 862–872.
19. **Manczak M., Park B. S., Jung Y., Reddy P. H.** Differential expression of oxidative phosphorylation genes in patients with Alzheimer's disease: implications for early mitochondrial dysfunction and oxidative damage. Neuromolecular Med. 2004; 5(2), 147–162.
20. **Fernández-Vizarra P., Fernández A. P., Castro-Blanco S. et al.** Intra- and extracellular Abeta and PHF in clinically evaluated cases of Alzheimer's disease. Histol. Histopathol. 2004; 19(3), 823–844.
21. **Lustbader J. W., Cirilli M., Lin C. et al.** ABAD directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. Science. 2004; 304(5669), 448–452.
22. **Kim H. S., Lee J. H., Lee J. P. et al.** Amyloid beta peptide induces cytochrome C release from isolated mitochondria. Neuroreport. 2002; 13(15), 1989–1993.
23. **Aleardi A. M., Benard G., Augereau O. et al.** Gradual alteration of mitochondrial structure and function by beta-amyloids: importance of membrane viscosity changes, energy deprivation, reactive oxygen species production, and cytochrome c release. J. Bioenerg. Biomembr. 2005; 37(4), 207–225.
24. **Moreira P. I., Santos M. S., Moreno A., Rego A. C., Oliveira C.** Effect of amyloid beta-peptide on permeability transition pore: a comparative study. J. Neurosci. Res. 2002; 69(2), 257–267.
25. **Hansson Petersen C. A., Alikhani N., Behbahani H. et al.** The amyloid beta-peptide is imported into mitochondria via the TOM import machinery and localized to mitochondrial cristae. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008; 105(35), 13145–13150.
26. **Area-Gomez E., de Groof A. J. C., Boldogh I., et al.** Presenilins are enriched in endoplasmic reticulum membranes associated with mitochondria. Am. J. Pathol. 2009; 175(5), 1810–1816.
27. **Muirhead K. E. A., Borger E., Aitken L., Conway S. J., Gunn-Moore F. J.** The consequences of mitochondrial amyloid beta-peptide in Alzheimer's disease. Biochem. J. 2010; 426(3), 255–270.
28. **Yan S. D., Fu J., Soto C. et al.** An intracellular protein that binds amyloid-beta peptide and mediates neurotoxicity in Alzheimer's disease. Nature. 1997; 389(6652), 689–695.
29. **Du H., Guo L., Fang F. et al.** Cyclophilin D deficiency attenuates mitochondrial and neuronal perturbation and ameliorates learning and memory in Alzheimer's disease. Nat. Med. 2008; 14(10), 1097–1105.
30. **Verdier Y., Földi I., Sergeant N. et al.** Characterization of the interaction between Abeta 1-42 and glyceraldehyde phosphodehydrogenase. J. Pept. Sci. 2008; 14(6), 755–762.
31. **Park H. J., Seong Y. M., Choi J. Y., Kang S., Rhim H.** Alzheimer's disease-associated amyloid beta interacts with the human serine protease HtrA2/Omi. Neurosci. Lett. 2004; 357(1), 63–67.
32. **He X. Y., Schulz H., Yang S. Y.** A human brain L-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase is identical to an amyloid beta-peptide-binding protein involved in Alzheimer's disease. J. Biol. Chem. 1998; 273(17), 10741–10746.
33. **He X. Y., Merz G., Yang Y. Z., Mehta P., Schulz H., Yang S. Y.** Characterization and localization of human type10 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase. Eur. J. Biochem. 2001; 268(18), 4899–4907.
34. **He X. Y., Yang Y. Z., Schulz H., Yang S. Y.** Intrinsic alcohol dehydrogenase and hydroxysteroid dehydrogenase activities of human mitochondrial short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. Biochem. J. 2000; 345(Pt 1), 139–143.
35. **Furuta S., Kobayashi A., Miyazawa S., Hashimoto T.** Cloning and expression of cDNA for a newly identified isozyme of bovine liver 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase and its import into mitochondria. Biochim. Biophys. Acta. 1997; 1350(3), 317–324.
36. **He X. Y., Wen G. Y., Merz G. et al.** Abundant type 10 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the hippocampus of mouse Alzheimer's disease model. Brain Res. Mol. Brain Res. 2002; 99(1), 46–53.
37. **Ofman R., Ruiter J. P. N., Feenstra M. et al.** 2-Methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency is caused by mutations in the HADH2 gene. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72(5), 1300–1307.
38. **He X. Y., Merz G., Mehta P., Schulz H., Yang S. Y.** Human brain short chain L-3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase is a single-domain multifunctional enzyme. Characterization of a novel 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase. J. Biol. Chem. 1999; 274(21), 15014–15019.
39. **Powell A. J., Read J. A., Banfield M. J. et al.** Recognition of structurally diverse substrates by type II 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (HADH II)/amyloid-beta binding alcohol dehydrogenase (ABAD). J. Mol. Biol. 2000; 303(2), 311–327.
40. **Du Yan S., Zhu Y., Stern E. D. et al.** Amyloid beta-peptide-binding alcohol dehydrogenase is a component of the cellular response to nutritional stress. J. Biol. Chem. 2000; 275(35), 27100–27109.
41. **He X. Y., Wegiel J., Yang Y. Z., Pullarkat R., Schulz H., Yang S. Y.** Type 10 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase catalyzing the oxidation of steroid modulators of gamma-aminobutyric acid type A receptors. Mol. Cell. Endocrinol. 2005; 229(1–2), 111–117.
42. **Holzmann J., Frank P., Löffler E., Bennett K. L., Gerner C., Rossmanith W.** RNase P without RNA: identification and functional reconstitution of the human mitochondrial tRNA processing enzyme. Cell. 2008; 135(3), 462–474.

proLékaře.cz | 15.8.2025

43. **Yang S. Y., He X. Y., Miller D.** Hydroxysteroid (17ß) dehydrogenase X in human health and disease. Mol. Cell. Endocrinol. 2011; 343(1–2), 1–6.
44. **Kissinger C. R., Rejto P. A., Pelletier L. A. et al.** Crystal structure of human ABAD/HSD10 with a bound inhibitor: implications for design of Alzheimer's disease therapeutics. J. Mol. Biol. 2004; 342(3), 943–952.
45. **Xie Y., Deng S., Chen Z., Yan S., Landry D. W.** Identification of small-molecule inhibitors of the Abeta-ABAD interaction. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006; 16(17), 4657–4660.
46. **Yan Y., Liu Y., Sorci M. et al.** Surface plasmon resonance and nuclear magnetic resonance studies of ABAD-Abeta interaction. Biochemistry. 2007; 46(7), 1724–1731.
47. **Yan S. D., Shi Y., Zhu A. et al.** Role of ERAB/L-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase type II activity in Abeta-induced cytotoxicity. J. Biol. Chem. 1999; 274(4), 2145–2156.
48. **Oppermann U. C., Salim S., Tjernberg L. O., Terenius L., Jörnvall H.** Binding of amyloid beta-peptide to mitochondrial hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (ERAB): regulation of an SDR enzyme activity with implications for apoptosis in Alzheimer's disease. FEBS Lett. 1999; 451(3), 238–242.
49. **Yao J., Taylor M., Davey F. et al.** Interaction of amyloid binding alcohol dehydrogenase/Abeta mediates up-regulation of peroxiredoxin II in the brains of Alzheimer's disease patients and a transgenic Alzheimer's disease mouse model. Mol. Cell. Neurosci. 2007; 35(2), 377–382.
50. **Ren Y., Xu H. W., Davey F. et al.** Endophilin I expression is increased in the brains of Alzheimer disease patients. J. Biol. Chem. 2008; 283(9), 5685–5691.
51. **Ramjaun A. R., Angers A., Legendre-Guillemin V., Tong X. K., McPherson P. S.** Endophilin regulates JNK activation through its interaction with the germinal center kinase-like kinase. J. Biol. Chem. 2001; 276(31), 28913–28919.
52. **Sayre L. M., Zelasko D. A., Harris P. L., Perry G., Salomon R. G., Smith M. A.** 4-Hydroxynonenal-derived advanced lipid peroxidation end products are increased in Alzheimer's disease. J. Neurochem. 1997; 68(5), 2092–2097.
53. **Murakami Y., Ohsawa I., Kasahara T., Ohta S.** Cytoprotective role of mitochondrial amyloid beta peptide-binding alcohol dehydrogenase against a cytotoxic aldehyde. Neurobiol. Aging. 2009; 30(2), 325–329.
54. **Dye R. V., Miller K. J., Singer E. J., Levine A. J.** Hormone replacement therapy and risk for neurodegenerative diseases. Int. J. Alzheimers Dis. 2012; 2012, 258454.
55. **Yao J., Du H., Yan S. et al.** Inhibition of Amyloid-beta (A beta) peptide-binding alcohol dehydrogenase-A beta interaction reduces a beta accumulation and improves mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer's disease. J. Neurosci. 2011; 31(6), 2313–2320.
56. **Lim Y. A., Grimm A., Giese M. et al.** Inhibition of the mitochondrial enzyme ABAD restores the amyloid-ß-mediated deregulation of estradiol. PLoS ONE. 2011; 6(12), e28887.

BABIČKU POTRKAL JELEN ANEB CO TOMU ŘÍKÁTE, DOKTORE?

Radkin Honzák

Praha: Galén, 2012, 212 s. – První vydání
ISBN: 978-80-7262- 842-1
Cena: 250 Kč
Formát: 120x190 mm, brožované, barevně

S texty našeho předního psychiatra, MUDr. Radkina Honzáka, CSc., se mohou čtenáři a posluchači setkávat již po řadu let v denním tisku, knižních publikacích, na přednáškách, v rozhlasových relacích a v posledních několika letech i na jeho internetovém blogu. Radkin Honzák patří k autorům, jejichž bezprostřední reakce na události kolem nás jsou vlastně malými psychologickými studiemi. Podávají zasvěcený – ať již kritický nebo shovívavý – obraz dnešní doby, navíc většinou s charakteristickým humorem. Z několika desítek svých populárně vědeckých textů autor spolu s redaktorem Milošem Voráčem vybrali a sestavili knížku esejů, sloupků, komentářů i zamyšlení. Výtvarného doprovodu se ujal klasik české karikatury Miroslav Barták.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.