

## A parkin szerepe a Parkinson-kórban

MIKLYA ILDIKÓ, GÖTL PATRÍCIA, HAFENSCHER FLORENCIA ÉS PENCZ NOÉMI

*Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest*

A parkin (Parkinson juvenile disease protein 2) egy ~52KDa enzimfehérje, melyet a hatos kromoszómán található PARK2 gén kódol, és mint ubikvitin ligáz működik. Fontos szerepet tölt be az ubikvitin-proteaszóma rendszerben és egyfajta szabályozóként működik a protein lebontásban. A parkin a citoplazmában helyezkedik el mindaddig, amíg be nem következik az elnyújtott depolarizáció, aminek hatására a mitokondrium felületére transzlokálódik és különböző membránproteineket, csatornákat ubikvitinál, így azok mitofágia révén lebomlanak. Működése elengedhetetlen a sejt mitokondriális hálózatának integritásához. A parkinmutáció misfolded, aggregálódott proteinek és degenerált mitokondriumok felhalmozódásához vezet. Az összefüggés az agyban lévő proteinek aggregációja és a mitokondriális diszfunkció szerepe között a neurodegeneratív betegségek patomechanizmusában régóta ismert. Sokáig azt hitték, hogy a Parkinson-kór sporadikus betegség, aminek genetikai komponense nincs, vagy nagyon kicsi. 1997-ben azonban felfedeztek egy pontmutációt az  $\alpha$ -szinuklein génjében, ami dominánsan öröklődő parkinsonizmust okozott. Azóta legalább 10 másik génről bizonyították be, hogy mutációja vagy deléciója monogénes parkinsonizmust okoz. A parkin mutációi a familiáris esetek kb. 50%-áért és a fiatalkori esetek 10-20%-áért felelősek. Jelenlegi feltételezések szerint a proteinaggregáció nem megfelelő regulációja és az ubikvitin-proteaszóma rendszer diszfunkciója lehet a közös út a sporadikus és öröklődő Parkinson-kórban. A parkin sokoldalú neuroprotektív hatással rendelkezik ( $\alpha$ -szinuklein toxicitás, proteaszómális diszfunkció, oxidatív stressz, kainát-indukálta és dopamin-mediálta toxicitás esetén), melynek köszönhetően elképzelhető, hogy bármiféle csökkenés a parkin szintjében vagy aktivitásában eltérést okozhat a neuronális integritásban, mely terápiás célpont lehet a Parkinson-kór terápiájában.

*(Neuropsychopharmacol Hung 2014; 16(2): 67–76)*

**Kulcsszavak:** parkin, Parkinson-kór, protein aggregáció, mitokondriális diszfunkció, mutáció

### A PARKIN

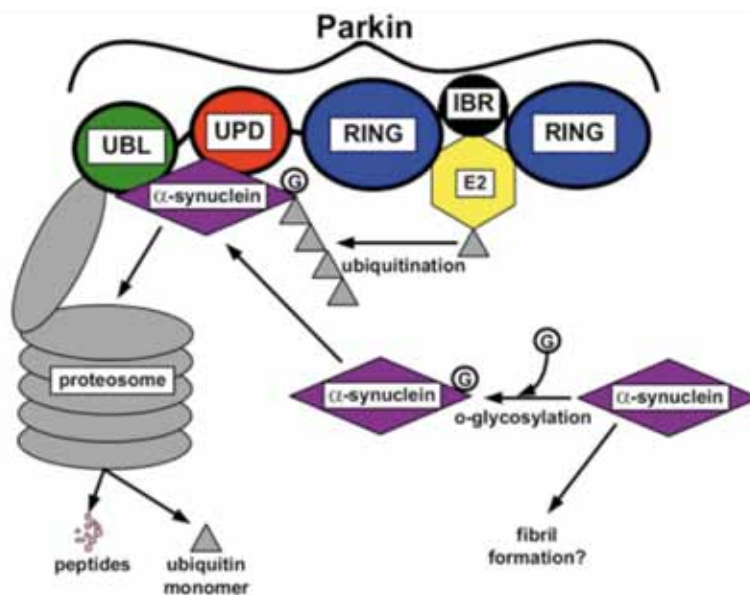
A parkin (Parkinson juvenile disease protein 2) egy ~52 kDa nagyságú enzimfehérje. 465 aminosavból áll, melyet a hatos kromoszómán található PARK2 gén kódol (Hattori et al., 1998, Mizuno, 2001). Az átíródó parkin több doménből felépülő, összetett molekula, melynek alegységei az 1. ábrán láthatóak. A parkin alegységei az UBL (ubiquitin-like domain), UPD (unique parkin domain), és két RING (really interesting new gene), melyek közrefogják az IBR-t (in-between ring) és a célfehérjék ubikvitinálásáért felelős katalitikus E2 alegységet. Az UBL és UPD rész együtt kötik a szubsztrátot, ami lehet egy glikozilált fehérje, pl.  $\alpha$ -szinuklein. Az UBL domain pedig interakcióban van a proteaszómával, ezáltal befolyásolva a sejt proteinhomoeosztázisát. Az eliminálható fehérjék kijelölése ubikvitinációval valósul

meg. Ebben a folyamatban ubikvitin monomerek és polimerek egyaránt részt vesznek. A molekulák aktiválásának három fő lépése: 1. ubikvitin aktiválás (E1), 2. ubikvitin konjugálás (E2), 3. ubikvitin ligálás (E3). A proteaszómális degradációra a K48-as poliubikvitináció jellemző. A polimerek ezen beosztásának alapja az, hogy hányas számú lizin molekulán keresztül kapcsolódnak össze (Haywood és Staveley, 2004; Kahle és Haass, 2004; Shimura, 2000).

### A PARKIN FUNKCIÓI

#### 1.) Ubikvitináció

A parkin tehát mint ubikvitin ligáz működik, mely fontos szerepet tölt be az ubikvitin-proteaszóma rendszerben (UPS) és egyfajta szabályozóként működik a proteinek lebontásában. Már az 1970-es években



1. ábra Parkin által irányított  $\alpha$ -szinuklein ubikvitináció (Haywood és Staveley, 2004)

leírták, hogy a proteolízis során a fehérjéhez ubikvitin kapcsolódik. Az ubikvitin-mediálta proteindegradációs folyamat megfejtését 2004-ben kémiai Nobel-díjjal ismertek el. A Nobel-díj három kitüntetettje Aaron Ciechanover, Avram Hershko és Irwin Rose (Hershko A. Magyarországon született izraeli tudós) voltak. A folyamatban a parkin a szükségtelen fehérjék meghatározott lizinjét poliubikvitinálja, kijelölve arra, hogy a proteaszóma elvégezze a lebontást. A proteaszóma az egyik legösszetettebb, nagy kapacitású fehérjebontó komplexum a sejtekben. Ha a parkin mutációjával sérül a proteolitikus rendszer, misfolded vagy aggregálódott proteinek és degenerált mitokondriumok felhalmozódása jön létre. Az összefüggés az agyban lévő proteinek aggregációja és a neurodegeneratív folyamatok között már régóta ismert.

## 2.) Proteinaggregáció elleni védelem

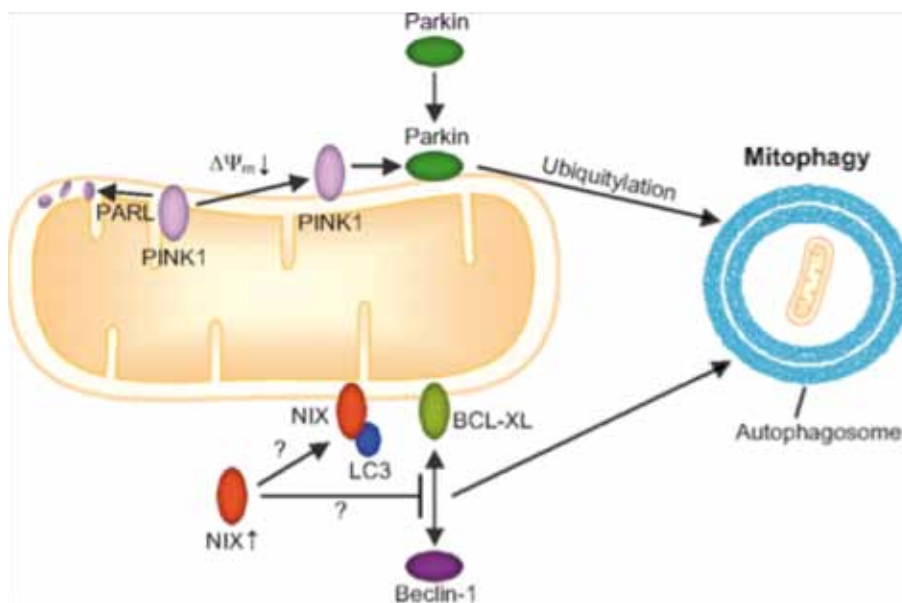
Az intracelluláris misfolded, akkumulálódó, vagy funkciójukat már betöltött proteinek degradációja nagyobb részt katepsinnel történik a proteaszómákban. Azonban a parkin is meglepően nagyszámú fehérje ligálását végzi: többek között szinaptikus proteinek (pl.: szinaptotagmin), továbbá a Pael-R (parkin-asszociált endothelin-like receptor), a ciklin E, az  $\alpha/\beta$  tubulin (Moore et al., 2005), és egy az  $\alpha$ -szinukleinnel kölcsönhatásban álló fehérje, a szimfillin1, illetve az

$\alpha$ -szinuklein, mely utóbbi kimutatható a Parkinson-kórban (PD) szenvedő páciensek dopaminerg neuronjaiban mint a Lewy-testek fibrilláris részét alkotó fehérje. Jelenlegi feltételezések szerint a proteinaggregáció nem megfelelő regulációja és az UPS diszfunkció lehet a közös út a sporadikus és öröklődő PD-ben (McNaught et al., 2002; Moore et al., 2003; Petrucelli és Dawson, 2004; Syed et al., 2011).

## 3.) Mitokondriális diszfunkció elleni védelem

A parkin a citoplazmában (Shimura, 1999) helyezkedik el mindaddig, amíg be nem következik az elnyújtott depolarizáció, aminek hatására a mitokondrium felületére transzlokálódik. A mitokondriumhoz kerülve ubikvitinál különböző membránproteinek és csatornákat, így azok mitofágiára jelölve lebomlanak (2. ábra). Működése elengedhetetlen a sejt mitokondriális hálózatának integritásához.

A parkinmutáció következménye a proteaszómális degradáció károsodása, ezen keresztül pedig degenerált mitokondriumok felhalmozódása lehet. Ezenkívül a PTEN (phosphatase and tensin homologue)-indukálta putatív kináz 1-gyel (PINK1) és a DJ-1-gyel együttműködve a mitokondriális integritást és funkcionális működést szabályozza, mivel a parkin a diszfunkciós mitokondriumokat is autofágiára jelöli ki azáltal, hogy hatására poliubikvitinálódnak egyes külső memb-



2. ábra A mitofágia parkin és NIX útvonala (Tait és Green, 2012)

ránproteinek. A PINK1, ami egy mitokondriálisan célzott szerin/treonin kináz, kiválasztódva stabilizálódik a diszfunkcionális mitokondrium felületén és így elősegíti a parkin újbóli összegyűlését. További szerepe valószínűleg az, hogy stresszhelyzetben megvédi a mitokondriumot a diszfunkcióktól. Egészséges mitokondriumban az intermembrán térben degradálódik PARL (presenilins-associated rhomboid-like) proteáz függő úton, de diszfunkciós mitokondriumban nem jut az intermembrán térbe, a külső membránban stabilizálódik, odavonvza a parkint. A rosszul működő mitokondriumokból citokróm c és egyéb proapoptotikus fehérjék szabadulnak fel, amelyek végül az apoptotikus kaspázokat aktiválva sejthalálhoz vezetnek. A parkin ezután ubiquitinálja a mitokondriális fusion-promoting factort (Mitofusin – Mfn) és más mitokondriális proteineket, ezzel segítve elő a diszfunkcionális mitokondriumok autofagizálását. A GTP-áz a mitokondriumok külső membránján esszenciális a mitokondriumok fúziójához. A fúzió/osztódás periódusok egyensúlya pedig az integritás miatt lényeges, de ha túl sok a fúzió akkor nem elég szegregált a mitokondriális hálózat, és ez nehezíti a diszfunkcionális mitokondriumok eliminálását. Az Mfn szintje öregedés során nő, ez kedvezőtlen a diszfunkcionális mitokondriumok degradációjának szempontjából, mivel a gyakori fúziók miatt kevésbé szegregált a mitokondriális hálózat (Poole et al., 2010;

Rana et al., 2012; Tait és Green, 2010; Zivani et al., 2010). A NIX (Nip3-like protein X) pedig a parkin/PINK1- független mitofágiában játszik szerepet (Ding et al., 2010; Ding és Yin, 2012).

## MITOKONDRIÁLIS DISZFUNKCIÓT BEFOLYÁSOLÓ TOVÁBBI TÉNYEZŐK

### Komplex I aktivitáscsökkenés

Az 1980-as évek nagy áttörést hoztak a Parkinson-kór molekuláris mechanizmusának felderítésében. Kaliforniában több drogfüggetlen napok alatt kifejlődő parkinsonizmust észleltek a szintetikus heroin analóg 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) véletlen befecskendezése után, a post mortem analízis pedig szignifikáns eltéréseket mutatott ki a substantia nigra dopaminerg neuronjaiban (Langston et al., 1983). Így kezdték el vizsgálni az MPTP pontos hatásmechanizmusát, és kiderült, hogy miután könnyedén áttutott a vér-agy gáton, az MPTP-t az asztrociták felveszik, 1-metil-4-fenilpiridiniummá (MPP+) metabolizálják és kilökik az extracelluláris térbe. Az MPP+ a dopamin transzporter szubsztrátja, ezért szelektíven felvevődik a dopaminerg neuronokba és gátolja a mitokondriális légzési láncban a komplex I-et. Ez a gátlás extrém mértékű szuperoxid termelést eredményez, amit a sejt antioxidánsai már

nem képesek közömbösíteni, és ez a dopaminerg neuron halálához vezet (Heikkilä et al., 1984; Langston et al., 1984).

További vizsgálatok kimutatták, hogy nem csak a substantia nigrában, hanem a frontális kortexben és a periférián is (pl. harántcsíktolt izomban, trombocitában) kimutatható a komplex I aktivitás csökkenése (Bindoff et al., 1991; Krieger et al., 1992; Parker et al., 2008). Ezek az eredmények pedig egy új hipotézis megszületését segítették elő, miszerint ha perifériás mitokondrium-diszfunkció is társul egy főként a központi idegrendszeret érintő betegséghez, az arra enged következtetni, hogy a neuronok pusztulása egy átfogó mitokondriális defektus eredményeként jön létre.

Habár mára elfogadottá vált, hogy a parkinsonos betegekben komplex I deficit van (Shapira et al., 1989), nincs meggyőző magyarázat a defektus okára. Felvetették környezeti ágensek például a rotenon nevű peszticid szerepét (Tanner et al., 2011), mely bizonyítottan direkt komplex I inhibitor (Sherer et al., 2003), azonban az egyetlen igazoltan betegséget okozó környezeti ágens az MPTP maradt. Vizsgálták a gének szerepét is, és 10 géncsoportot találtak, melyek expressziója különbözik parkinsonos és kontroll substantia nigra dopaminerg neuron izolátumokban. Habár ezek egymástól távol elhelyezkedő gének, mind-egyik a sejt bioenergetikai útjainak felépítésében játszik szerepet, és mind a peroxiszóma proliferátor aktiválta receptor (PPAR)- $\gamma$  koaktivátor-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) irányítása alatt áll. Bár a PGC-1 $\alpha$  szintjében nem volt különbség a parkinsonos és a kontroll csoportokban, a PGC-1 $\alpha$  overexpresszió protektív a rotenon toxicitással szemben (Zheng et al., 2010), ami arra utal, hogy a komplex I deficit oka a sejt bioenergetikai folyamatainak széles körű deregulációja (Hauser és Hastings, 2013).

### **Mitokondriális DNS károsodás mutációval**

Egy másik elmélet szerint a mitokondrium defektus oka a mitokondriális DNS károsodása, és az akkumulálódó pontmutációk és deléciók vezetnek a betegség kialakulásához. Mikor egyesével vizsgálták a mitokondriális gének pontmutációit nem tudtak kimutatni szignifikáns különbséget, ám amikor átfogóbb mitokondriális DNS károsodásokat vizsgáltak, látható volt a szignifikáns növekedés a parkinsonos mintákban, és azt is bebizonyították, hogy a károsodott mitokondriális DNS-t tartalmazó sejtek száma az életkorral nő (Li et al., 2010; Sonderheimer et al., 2011). Szintén szignifikáns asszociáció figyelhető meg a mitokondriális DNS-t szintetizáló polimeráz gam-

ma (Polg) mutációi és a sporadikus Parkinson-kór előfordulása közt (Luoma et al., 2004).

### **Oxidatív stressz**

A reaktív oxigén származékok (ROS) fő termelője eukariótákban az elektrontranszport-lánc, eliminálói pedig a sejt antioxidánsai (Chance et al., 1979). Normál esetben a keletkezés és az elimináció egyensúlyban vannak, ám ha ez a kényes ekvilibrium felborul, a sejt oxidatív stressznek lesz kitéve és irreverzibilis károsodások következnek be. A ROS keletkezésének fő markerei az oxidatíván modifikált lipidek, proteinek, DNS, amelyeknek szintje szignifikánsan emelkedett parkinsonos betegek substantia nigrájában (Alam et al., 1997; Dexter et al., 1989; Floor és Wetzel, 1998). A komplex I inhibitorokról (mint a rotenon vagy az MPP+) már régóta bizonyított, hogy fokozzák a szuperoxid képződést. Ezek alapján arra következtettek, hogy a sporadikus parkinsonizmusban szenvedőknél megfigyelhető komplex I deficiencia oka a fokozott oxidatív stressz lehet (Hasegawa et al., 1990; Li et al., 2003). Ráadásul a komplex I károsodás mellett az antioxidáns molekulák, mint például a glutation (GSH) szintjének csökkenése is kimutatható a parkinsonos agyban már a betegség korai szakaszában is (Smith et al., 1996).

### **A vas szerepe**

A substantia nigra dopaminerg neuronjainak vastartalma emelkedett a kontrollhoz képest (Sofic et al., 1988), és a ferro-ionok (FeII) hidrogén-peroxiddal való Fenton-reakciója igen toxikus hirdoxilgyökök keletkezését eredményezi. Az egyik lehetséges magyarázat az emelkedett vastartalomra a substantia nigra dopaminerg neuronjainak diszfunkcionális vastranszportja lehet, mert a fő vastranszporter molekula, a transferrin szintje emelkedett mind a humán parkinsonos agyban, mind a rotenonnal kezelt patkányokban és majmokban. Ráadásul a transferrin tiolcsoportjai oxidált formában vannak jelen a betegek agyában és egyes kutatók azt mutatták ki, hogy ilyen formában a transferrin elengedi a vasat, lehetővé téve a Fenton-reakció bekövetkezését. Így öngerjesztő kör alakul ki, hiszen a transferrin oxidációja – ami szintén az oxidatív stressztől alakult ki – további ROS keletkezését indukálja (Mastroberardino et al., 2009).

### **A dopamin szerepe**

A substantia nigra dopaminerg neuronjai nagyobb



oxidatív stressznek vannak kitéve, mint a nem dopaminerg neuronok, még akkor is, ha teljesen egészségesek, pusztán a dopamintartalmuk miatt. A dopamin metabolizmusa során ugyanis a monoamin-oxidáz hidrogén-peroxidot termel, ami részt vehet a fent említett Fenton-reakcióban. Másrészt a dopamin spontán, vagy akár enzimátikus úton is képes dopamin-kinonná (DAQ) oxidálódni (Hastings, 1995). A DAQ részlegesen pozitív töltésű molekula, ami a negatív töltésű tiolát-csoportokkal reakcióba tud lépni, miközben irreverzibilis kovalens kötés alakul ki. Ilyen tiolát-csoportokat tartalmaz például a GSH, amiből így 5-ciszteinil-dopamin lesz, és többé nem tud részt venni a szabadgyök-semlegesítésben, tehát a sejt antioxidáns készlete egyre fogy (Rabinovic és Hastings, 1998; Hauser és Hastings, 2013).

Más proteinek is (mint például a komplex I alegységei, a mitofilin) átesnek a DAQ általi kovalens módosuláson és ennek hatására célpontjaivá válnak a mitokondriális proteázoknak, így fokozódik a lebontásuk. Vizsgálták a DAQ hatását a mitokondriumokra is, és *in vitro* kísérletekben azt találták, hogy szétkapcsolja a légzési láncot, tehát megszűnik az ATP termelődés. Ezt a hatást csak a GSH volt képes megakadályozni, más antioxidáns nem, ez arra utal, hogy a DAQ direkt reakciója a GSH-val nagyobb szerepet játszik, mint az indirekt ROS termelődés (Berman és Hastings, 1999; Van Laar et al., 2008).

Ez a sok mindent megmagyarázó reakciósor azonban csak akkor játszódik le, ha a dopamin nagy mennyiségben kiszabadul a vezikulákból, ahol egészséges körülmények közt raktározódik.

## PARKIN AKTIVITÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

Chung (2004) valamint Yamamoto és munkatársai (2005) bizonyították, hogy a parkin protein poszttranszlációs módosításai összefüggnek az E3-ubikvitin ligáz aktivitással.

### 1.) Nitroziláció

Az S-nitroziláció ugyan nem befolyásolja jelentősen a ligáz aktivitást, de gátat szab például az  $\alpha$ -szinuklein aggregáció elleni védelemnek. Ezenkívül PD modell egerekben, illetve PD-ben szenvedő páciensekben is kimutatható a parkin extenzív nitrozilációja.

### 2.) Szerin foszforiláció

Különböző szerin foszforilációk csökkentik az ubikvitin ligáz aktivitást, bár arra nincs bizonyíték,

hogy az oxidatív vagy a nitratív stressz parkin foszforilációt indukálna, illetve, hogy foszforilált parkin jelen lenne PD-ben.

### 3.) Dopamin szint

A parkin kódoló PARK2 gén mutációja degenerációt okoz az agytörzs katekolaminerg neuronjaiban (substantia nigra, locus coeruleus) korai parkinsonizmust okozva. De a parkin szerepe a PD sporadikus formájában még nem pontosan ismert. Lavoie és munkatársai (2005) kimutatták, hogy a dopamin csökkenti a parkin oldékonyságát, és mivel a DAQ kovalensen kötődik a parkinhoz, így meggátolja annak ubikvitin ligáz aktivitását.

### 4.) Parkin mutáció

A parkin mutációja összefügg a fiatalkori PD kialakulásával. Újabb bizonyítékok alapján az öröklődő PD-k mintegy fele, a fiatalkori PD-nek pedig 10-20%-a áll összefüggésben parkinmutációval. Összességében megfontolandó az az elmélet, hogy a nem megfelelő parkin modifikáció szerepet játszik a sporadikus PD kialakulásban (Lucking et al., 2000; Mata et al., 2004; Syed et al., 2011).

## PARKIN ÉS MÁS PD ASSZOCIÁLT GÉNEK (PINK1, DJ1, LRRK2) MUTÁCIÓI

Sokáig azt hitték, hogy a Parkinson-kór sporadikus betegség, aminek genetikai komponense nincs, vagy nagyon kicsi. 1997-ben azonban felfedeztek egy pontmutációt az  $\alpha$ -szinuklein génjében, ami dominánsan öröklődő parkinsonizmust okozott. Azóta legalább 10 másik génről bizonyították be, hogy mutációja vagy delécióna monogénes parkinsonizmust okoz. A DJ-1 és a PINK1 mutációja okozza a PD autoszomális formáit. Ezen kiütött gének rágcsáló modelljei nem mutatnak semmiféle nigrostriális degenerációt, intranukleáris zárványokat vagy bármilyen formáját a DA neuronvesztésnek, ami hasonlítana az öröklött/idiopátiás PD-hez és nem fejlődik semmilyen típusú viselkedési vagy patológiai fenotípus. Azonban a közelmúltban kimutatták, hogy a parkin kiütése egerekben felnőtt korra neurodegenerációt okoz a substantia nigrában (Blesa et al., 2012; Moore és Dawson, 2008).

A PINK-1 a mitokondriális intermembrán résben lokalizált szerin/treonin protein kináz, mely védi a sejtet a stressz okozta mitokondriális diszfunkciótól. A parkin a mitokondriumhoz kerülve különböző

membránproteineket és csatornákat ubikvitinál, így azok mitofágia révén lebomlanak. A PINK-1 a mitokondrium külső membránján lokalizált, és amíg nincs hosszú depolarizáció gyorsan lebomlik. Depolarizációkor lassul a bomlás és a citoplazma felé néző kináz-domén foszforilál eddig még nem azonosított szubsztrátokat, amelyek a parkin transzlokációját szignalizálják.

Habár a PINK-1/parkin útvonal jelentősége a mitofágiában nem neuronális emlős sejtekben egyértelműen bizonyított, idegsejtekben a szerepe még tisztázatlan. A legtöbb kísérletben használt sejt ugyanis glikolízisből nyeri az ATP-t, míg a neuronokban oxidatív foszforiláció zajlik, és képtelenek glikolízisre váltani oxidatív stressz esetén, ahogy azt az immortalizált sejtek teszik. Sőt, ha kényszerítették ezeket az immortalizált sejt kultúrákat az oxidatív foszforilációra, akkor a depolarizációt nem követte parkin transzlokáció. Ez arra enged következtetni, hogy a neuronok – valószínűleg különleges bioenergetikai igényeik miatt – kevésbé hajlamosak a károsodott mitokondriumuk lebontására (Hauser és Hastings, 2013; Herrero-Mendez et al., 2009; Reitzer et al., 1979).

A **DJ-1** olyan tumor- és Parkinson-kór asszociált protein, melyet eredetileg onkogénként írtak le (Nagakubo et al., 1997). Szerkezetét tekintve homodimer protein, mely redox-érzékeny molekuláris chaperon és antioxidáns gén-expresszió regulátor. A nukleofil könyöknél található rajta egy oxidálható cisztein, ami az oxidatív stressz legszenzitívebb jelzője. Az oxidáció már kis behatásra is megtörténik, az oxidált fehérje felszaporodik a mitokondriumban. Több kísérlet is bizonyította, hogy a DJ-1 knock out sejtek fogékonyabbak az oxidatív stresszre és a mitofágiájuk is zavart szenved. Ezek az eredmények egyértelműen mutatják a DJ-1 oxidatív stressz-szenzor szerepét, de a fehérje fiziológiás funkciója és a cisztein oxidációjának szerepe még nem világos (Canet-Aviles et al., 2004; Wilson et al., 2003). A DJ-1 mutációja a sejt antioxidatív válaszát csökkenti, emiatt az oxidatív terhelés során keletkező szabadgyökök eliminációja nem megfelelő, károsodhatnak proteinek, DNS, RNS, lipidek, melyek a sejt diszfunkciójához és sejtelhaláshoz vezetnek.

Autoszomális recesszív parkinsonizmus alakul ki a parkin, PINK-1, DJ-1 pontmutációja vagy delécióna esetén. Ezek a fehérjék fontos szerepet játszanak a mitokondriális integritás fenntartásában és terápiás célpontok lehetnek a Parkinson kór kezelésében.

Az **LRRK2** (leucin rich repeat kinase 2) és a PINK1 mutáció kóros kinázaktivitást indukálnak, így

a nem megfelelő foszforilálás következtében proteinek diszfunkcióját eredményezik (pl. megnövekedett  $\alpha$ -szinuklein foszforiláció). Az  $\alpha$ -szinuklein mutáció kórosan feltekeredett fehérjékhez, azok aggregációjához vezet. Továbbá ezek az aggregátumok a mitokondriumba transzlokálódhatnak, ahol gátolják az aktivitást (Gao és Hong, 2011).

Az LRRK2 mutációi a dominánsan öröklődő PD-t okozzák. Az  $\alpha$ -szinukleinnel ellentétben az LRRK2 membránon lokalizált fehérje. Ugyanakkor az  $\alpha$ -szinuklein transzgenikus egerekhez hasonlóan megállapították, hogy az LRRK2 kiütése nincs hatással a DA neuronok fejlődésére/fennmaradására (Syed et al., 2011).

A parkinmutációval rendelkező egyéneknél rendszerint fiatal korban kialakul a Parkinson-kór, viszont a kór lefolyása lassú és levodopa kezelésre jól reagál. A parkinhoz kapcsolt PD-ben szenvedők között vannak mind homozigóta, mind heterozigóta betegek, akiknek csak egy mutáns alléljük van. Habár a parkinmutáció következtében kialakuló PD klaszikus autoszomális recesszív öröklésmentet mutat, a heterozigóta páciensekben is manifesztálódhat a betegség a parkin gén haploinsufficienciájának következtében. Ezt a lehetőséget támasztja alá az újonnan felfedezett kapcsolat a parkin gén promóter polimorfizmusa és a késői kezdetű PD között. A parkin változása lényeges rizikófaktora a PD kialakulásának.

Sok familiáris PD-kapcsolt parkin gén-mutáció okozza a katalitikus képesség elvesztését. Hasonlóan, a parkin aktivitás BCL2-asszociált atanozóm 5 (BAG5) proteinnel való gátlása a dopaminerg neuronok elhalását indukálja in vitro PD modellekben (Kalia et al., 2004). Ezzel szemben emelkedett parkin expressziójú állatok csökkent  $\alpha$ -szinuklein patológiát mutattak a normál kontroll állatokkal szemben. Továbbá a parkin szerepéről a neuronok túlélésében egy meglehetősen új tanulmány felveti azt a lehetőséget, hogy a parkin szerepet játszik a mitokondriális toxinokkal szembeni védelemben, és a vázizomban lévő  $\beta$ -amiloid akkumulációtól is véd IBM (inclusion body myositis – öröklődő miopáthia) esetén (Rosen et al., 2006). Újabb tanulmányok a parkin DA általi sérülékeny modifikációját vizsgálták, mivel PD-ben főleg DA veszteség van, felvetődik az a lehetőség, hogy ez a csökkenés felelős a progresszív parkinfunctió-csökkenésért dopaminerg neuronokban. Egybevetve ezek a tanulmányok felvetik annak lehetőségét, hogy a nem megfelelő parkinmodifikáció fontos szerepet játszhat a sporadikus PD kialakulásában, amely a kór uralkodó formája (Syed et al., 2011).

## PARKIN ÉS A KÖRNYEZETI ÁRTALOM

Valószínűsíthető, hogy a PD kialakulása komplex gén-környezeti kölcsönhatások következménye, és egyes genetikai mutációk eleve predesztinálnak a betegségre. A környezeti hatások az UPS csökkent működéshez vezetnek, amely protein aggregációt eredményez, de a háttérben genetikai elváltozások állnak. A genetikai és környezeti hatások egymással átfedő molekuláris útvonalakon keresztül fejtik ki hatásukat. A környezeti hatások és a genetikai mutációk is a proteinek károsodásához és a mitokondriumok diszfunkciójához, ezáltal az ATP szint csökkenéséhez vezetnek. A környezeti toxinok a komplex I deficitjét, emelkedett szabadgyökképződést, és így megnövekedett protein károsodásokat okoznak, melynek következtében az UPS rendszer nagyobb stressznek van kitéve, így nagyobb a kockázat a proteinaggregációra. Az egyes genetikai mutációk következménye a kóros UPS működés is (Syed et al., 2011).

Környezeti toxinok, traumák szintén kiválthatnak agyi léziókat, azáltal, hogy károsítják a mitokondriális funkciót. A sejtekben megemelkedik a szabadgyökök száma, nő az oxidatív stressz, ez a központi idegrendszerben gyulladást okoz, mely beindítja a gyulladással járó választ. A központi idegrendszer immunsejtjei a mikroglia, amelyek gyulladással és citotoxikus vegyületek szintetizálásával károsítják az idegsejteket. Egyes környezeti faktorok közvetlenül indukálják a mikroglia, vagy szisztémás gyulladást hoznak létre. Bizonyos genetikai mutációk is szerepet játszhatnak a túlzott gyulladással járó válaszreakció kialakulásában, pl. egyes HLA gének polimorfizmusa, vagy kóros citokintermelés is szerepet játszhat a PD kialakulásában. A kiterjedt gyulladással járó és destruktív válik, progresszív neurodegeneratív folyamatokat indukálva. A sérült neuronok pedig további mikroglia sejteket aktiválnak, amelyek ártalmas sejteszövetek extracelluláris matrixba való szivárogtatásán keresztül. A gén-környezet kölcsönhatások komplex választ indukálnak, melynek következményeként végül neuronhalás és PD alakul ki (Syed et al., 2011).

A PD sporadikus formája kialakulhat az oxidatív stressz, illetve mitokondriális diszfunkció következtében, valamint a környezeti faktorok is fontos szerepet játszanak. Például növény- és rovarirtó szerek (paraquat, rotenon) egerekben a PD-hez hasonló neurológiai és viselkedésszerű elváltozásokat indukálnak.

A genetikai és a környezeti faktorokon kívül fontos kockázati tényező az idős kor is. Az aberráns pro-

teinaggregáció és a mitokondriális diszfunkció kapcsolatban van az öregedéssel és olyan, öregedéssel kapcsolatba hozható megbetegedéssel, mint például a PD. Kísérletek *Drosophila melanogaster*-en és *Caenorhabditis elegans*-on rávilágítottak az öregedésre, és a nagyszámú fehérjefelhalmozódás összefüggésére, valamint az időskori csökkent mitokondriális génkifejeződésre, ezáltal a sejtek energetikai kapacitásának csökkenésére, melyek mind az öregedés markereinek tekinthetők (Rana et al., 2012; Van der Goot et al., 2012).

Mióta feltételezik, hogy a PD-t egyrészt az oxidatív stressz okozza, Chung és munkatársai (2004) összekapcsolták az oxidatív károsodást és a parkin szerepét a sporadikus PD-ben. Ezért úgy gondolják, hogy az oxidatív, nitratív és nitrozatív stressz, és újabban a DA stressz rontja a parkinfunkciót poszttranszlációs módosításokkal és/vagy a parkin szolubilitásának megváltoztatásával. Továbbá még az sem definiált, hogy a módosítások milyen mértékben vesznek részt a gyakori sporadikus PD kialakulásában. Etiológiai kapcsolatot fedeztek fel a parkin és a gyomirtó paraquat között. A paraquat strukturálisan hasonló az MPP<sup>+</sup>-hoz, az MPTP aktív metabolitjához. Epidemiológiai adatok alapján pozitív dózis-válasz összefüggés tehető fel az élethossz során történő paraquat expozíció és a PD kockázat között. Tapasztalati tanulmányokban, melyekben a paraquatot állatoknak adták, a kutatók felfedezték a substantia nigra dopamin neuronjainak csökkenését, a dopamin deplécióját a substantia nigrában, csökkent járási aktivitást, és apoptotikus sejthalált.

A rovarölő szerként használt rotenon olyan klinikai és patológiai folyamatokat indukál patkányokban, melyek hasonlítanak a PD-ben lejátszó folyamatokhoz pl. a nigrostriális dopaminerg rendszer szelektív degenerációja, és mozgászavarok. Szinergista hatás volt kimutatható az állatokban a rotenon és a lipopoliszacharid (gyulladást indukáló molekula) között, ha együtt adták őket. A rotenon iránti fogékonyság emelkedett volt azon egerek neuronjaiban, melyek nem expresszáltak parkint. Továbbá a parkin tirozin-foszforilációja a c-Abl enzim által (olyan tirozinkináz, melyet nagyrészt az oxidatív stressz indukál) jelentős poszttranszlációs módosulást hoz létre, amely a parkinfunkció vesztését idézi elő, és a betegség progresszióját okozza sporadikus PD-ben. Ezért feltételezhető, hogy a c-Abl gátlása új terápiás lehetőséget adhat a PD progressziójának megállítására (Syed et al., 2011).

## KONKLÚZIÓ

Gyakorlati szempontból a parkin expressziója neuroprotektív hatása miatt fontos. Úgy tűnik, a parkin többféle inzultussal szemben megvédi a sejtet. Például az aggregálódott protein okozta károsodástól, proteaszómális és mitokondriális diszfunkciótól, oxidatív stressztől, kainát-indukálta toxicitástól, környezeti toxin expozíciótól. Továbbá a parkin növeli a neuronok ellenállását azokkal az ingerekkel szemben, melyek mitokondrium-függő apoptózist és dopamin-mediálta toxicitást váltanak ki. Ezért elképzelhető, hogy bármiféle csökkenés akár a parkin szintjében, vagy aktivitásában szignifikáns eltérést okozhat a neuronális integritásban. A parkin sokoldalú neuroprotektív hatása a jövőbeni esetleges terápiás használhatóságára utal.

## Rövidítések

DA	dopamin
DAQ	dopamin-kinon
GSH	glutathion
IBR	in-between ring
LLRK2	leucin rich repeat kinase 2
Mfn	mitofusin – mitokondriális fusion-promoting faktor
MPP+	1-metil-4-fenilpiridinium
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
NIX	nip3-like protein X
Pael-R	parkin-associated endothelin-like receptor
PARL	presenilins-associated rhomboid-like
PD	Parkinson-kór
PGC-1 $\alpha$	(PPAR)- $\gamma$ koaktivátor-1 $\alpha$
PINK1	PTEN-indukált putatív kináz
Polg	polimeráz gamma
PPAR	peroxisome proliferator activated receptor
PTEN	phosphatase and tensin homolog
RING	really interesting new gene
UBL	ubiquitin-like domain
UPD	unique parkin domain

**Levelező szerző:** Miklya Ildikó, Semmelweis Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

E-mail: miklya.ildiko@med.semmelweis-univ.hu

## IRODALOM

- Alam, Z.I., Jenner, A., Daniel, S.E., Lees, A.J., Cairns, N., Marsden, C.D., Jenner, P., Halliwell, B. (1997) Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain: an apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra. *J Neurochem*, 69: 1196-1203.
- Berman, S.B., Hastings, T.G. (1999) Dopamine oxidation alters mitochondrial respiration and induces permeability transition in brain mitochondria: implications for Parkinson's disease. *J Neurochem*, 73: 1127-1137.
- Bindoff, L.A., Birch-Machin, M.A., Cartledge, N.E., Parker Jr., W.D., Turnbull, D.M. (1991) Respiratory chain abnormalities in skeletal muscle from patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 104: 203-208.
- Blesa, J., Phani, S., Jackson-Lewis, V., Przedborski, S. (2012) Classic and new animal models of Parkinson's disease. *J Biomed Biotech*, 1-10.
- Canet-Aviles, R.M., Wilson, M.A., Miller, D.W., Ahmad, R., McLendon, C., Bandyopadhyay, S., Baptista, M.J., Ringe, D., Petsko, G.A., Cookson, M.R. (2004) The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfenic acid – driven mitochondrial localization. *Proc Nat Acad Sci, USA* 101: 9103-9108.
- Chance, B., Sies, H., Boveris, A. (1979) Hydrogenperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev*, 59: 527-605.
- Chung, K.K., Thomas, B., Li, X., Pletnikova, O., Troncoso, J.C., Marsh, L., Dawson, V.L., Dawson, T.M. (2004) S-nitrosylation of parkin regulates ubiquitination and compromises parkin's protective function. *Science*, 304: 1328-1331.
- Dexter, D.T., Carter, C.J., Wells, F.R., Javoy-Agid, F., Agid, Y., Lees, A., Jenner, P., Marsden, C.D. (1989) Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 52: 381-389.
- Ding W.X., Yin X.M. (2012) Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. *Biol Biochem*, 393: 547-564.
- Ding, W.X., Ni, H.M., Lioa, Y., Chen, X., Stolz, D.B., Dorn Jr., G.W., Yin, X.M. (2010) Nix is critical to two distinct phases of mitophagy, reactive oxygen species-mediated autophagy induction and Parkin-ubiquitin-p62-mediated mitochondrial priming. *J Biol Chem*, 285: 27879-27910.
- Floor, E., Wetzel, M.G. (1998) Increased protein oxidation in human substantia nigra pars compacta in comparison with basal ganglia and prefrontal cortex measured with an improved dinitrophenylhydrazine assay. *J Neurochem*, 70: 268-275.
- Gao, H.M., Hong, J.S. (2011) Gene-environment interactions: Key to unraveling the mystery of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 94: 1-19.
- Hasegawa, E., Takeshige, K., Oishi, T., Murai, Y., Minakami, S. (1990) 1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) induces NADH-dependent superoxide formation and enhances NADH-dependent lipid peroxidation in bovine heart submitochondrial particles. *Biochem Biophys Res Commun*, 170: 1049-1055.
- Hastings, T.G. (1995) Enzymatic oxidation of dopamine: the role of prostaglandin H synthase. *J Neurochem*, 64: 919-924.
- Hattori, N., Kitada, T., Matsumine, H., Asakawa, S., Yamamura Y., Yoshino, H., Kobayashi, T., Yokochi, M., Wang, M., Yoritaka A., Kondo T., Kuzuhara, S., Nakamura, S., Shimizu N., Mizuno, Y. (1998) Molecular genetic analysis of a novel Parkin gene in Japanese families with autosomal recessive juvenile parkinsonism: evidence for variable homozygous deletions in the Parkin gene in affected individuals. *Ann Neurol*, 44: 935-941.
- Hauser, D.N., Hastings, T.G. (2013) Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. *Neurobiol Dis*, 51: 35-42.



17. Haywood, A.F.M., Staveley, B.E. (2004) Parkin counteracts synptoms in *Drosophila* model of Parkinson's disease. *BMC*, 5: 14.
18. Heikkilä, R.E., Hess, A., Duvoisin, R.C. (1984) Dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine in mice. *Science*, 224: 1451-1453.
19. Herrero-Mendez, A., Almeida, A., Fernandez, E., Maestre, C., Moncada, S., Bolanos, J.P. (2009) The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. *Nat Cell Biol*, 11: 747-752.
20. Kahle, P.J., Haass, C. (2004) How does parkin ligate ubiquitin to Parkinson's disease? *EMBO Rep*, 5: 681-685.
21. Kalia, S.K., Lee, S., Smith, P.D., Liu, L., Crocker, S.J., Thorarindottir, T.E., Glover, J.R., Fon, E.A., Park, D.S., Lozano, A.M. (2004) BAG5 inhibits parkin and enhances dopaminergic neuron degeneration. *Neuron*, 44: 931-945.
22. Krige, D., Carroll, M.T., Cooper, J.M., Marsden, C.D., Schapira, A.H. (1992) Platelet mitochondrial function in Parkinson's disease. The Royal Kings and Queens Parkinson Disease Group. *Ann Neurol*, 32: 782-788.
23. Langston, J.W., Ballard, P., Tetrud, J.W., Irwin, I. (1983) Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 219: 979-980.
24. Langston, J.W., Forno, L.S., Robert, C.S., Irwin, I. (1984) Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res*, 292: 390-394.
25. Lavoi, M.J., Ostaszewski, B.L., Weihofen, A., Schlossmacher, M.G., Selkoe, D.J. (2005) Dopamine covalently modifies and functionally inactivates parkin. *Nat Med*, 11: 1214-1221.
26. Li, N., Ragheb, K., Lawler, G., Sturgis, J., Rajwa, B., Melendez, J.A., Robinson, J.P. (2003) Mitochondrial complex I inhibitor rotenone induces apoptosis through enhancing mitochondrial reactive oxygen species production. *J Biol Chem*, 278: 8516-8525.
27. Li, M., Schönberg, A., Schaefer, M., Schroeder, R., Nashidze, I., Stoneking, M. (2010) Detecting heteroplasmy from high-throughput sequencing of complete human mitochondrial DNA genomes. *Am J Hum Genet*, 87: 237-249.
28. Lucking, C.B., Durr, A., Bonifati, V., Vaughan, J., De, M.G., Gasser, T., Harhangi, B.S., Meco, G., Deneffe, P., Wood, N.W., Aqid, Y., Brice, A. (2000) Association between early-onset Parkinson's disease and mutation in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl. J. Med*, 342: 1560-1567.
29. Luoma, P., Melberg, A., Rinne, J.O., Kaukonen, J.A., Nupponen, N.N., Chalmers, R.M., Oldfors, A., Rautakorpi, I., Peltonen, L., Majamaa, K., Somer, H., Suomalainen, A. (2004) Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutation: clinical and molecular genetic study. *Lancet*, 364: 875-882.
30. Mastroberardino, P.G., Hoffman, E.K., Horowitz, M.P., Betarbet, R., Taylor, G., Cheng, D., Na, H.M., Gutekunst, C.A., Gearing, M., Trojanowski, J.Q., Anderson, M., Chu, C.T., Peng, J., Greenamyre, J.T. (2009) A novel transferrin/TfR2-mediated mitochondrial iron transport system is disrupted in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 34: 417-431.
31. Mata, I.F., Lockhart, P.J., Farrer, M.J. (2004) Parkin genetics: One model for Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*, 13: R127-R133.
32. McNaught, K.S., Mytilineou, C., Jnabaptiste, R., Yabut, J., Shshidharan, P., Jennert, P., Olanow, C.W. (2002) Impairment of the ubiquitin-proteasome system causes dopaminergic cell death and inclusion body formation in ventral mesencephalic cultures. *J Neurochem*, 81: 301-306.
33. Mizuno, Y., Hattori, N., Mori, H., Suzuki, T., Tanaka, K. (2001) Parkin and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 14: 477-482.
34. Moore, D.J., Dawson, V.L., Dawson, T.M. (2003) Role for the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease and other neurodegenerative brain amyloides. *Neuromolecular Med*, 4: 95-108.
35. Moore, D.J., West, A.B., Dawson, V.L., Dawson, T.M. (2005) Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Ann Rev Neurosci*, 28: 57-87.
36. Moore, D.J., Dawson, T.M. (2008) Value of genetic models in understanding the cause and mechanism of Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 8: 288-296.
37. Nagakubo, D., Taira, T., Kitaura, H., Ikeda, M., Tamai, K., Iguchi-Ariga, S.M., Ariga, H. (1997) DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3Z3 cells in cooperation with ras. *Biochem Biophys Res Commun*, 231: 509-513.
38. Parker Jr., W.D., Parks, J.K., Swerdlow, R.H. (2008) Complex I deficiency in Parkinson's disease frontal cortex. *Brain Res*, 1189: 215-218.
39. Petrucelli, L., Dawson, T.M. (2004) Mechanism of neurodegenerative disease: Role of the ubiquitin proteasome system. *Ann Med*, 36: 315-320.
40. Poole, A.C., Thomas, R.E., Yu, S., Vincow, E.S., Pallank, L. (2010) The mitochondrial fusion promoting factor mitofusin is a substrate of the PINK1/parkin pathway. *Plos ONE*, 5(4): e10054.
41. Rabinovic, A.D., Hastings, T.G. (1998) Role of endogenous glutathione in the oxidation of dopamine. *J Neurochem*, 71: 2071-2078.
42. Rana, A., Rera, M., Walker, D.W. (2012) Parkin overexpression during aging reduces proteotoxicity, alter mitochondrial dynamics, and extends lifespan. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110: 8638-8643.
43. Reitzer, L.J., Wice, B.M., Kennell, D. (1979) Evidence that glutamine, not sugar, is the major energy source for cultured HeLa cell. *J Biol Chem*, 254: 2669-2676.
44. Rosen, K.M., Veereshwarayya, V., Moussa, C.E., Fu, Q., Goldberg, M.S., Schlossmacher, M.G., Shen, J., Querfurth, H.W. (2006) Parkin protects against mitochondrial toxins and beta-amyloid accumulation in skeletal muscle cells. *J Biol Chem*, 281: 12809-12816.
45. Schapira, A.H., Cooper, J.M., Dexter, D., Jenner, P., Clark, J.B., Marsden, C.D. (1989) Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet*, 1: 1269.
46. Sherer, T.B., Betarbet, R., Testa, C.M., Seo, B.B., Richardson, J.R., Kim, J.H., Miller, G.W., Yagi, T., Matsuno-Yagi, A., Greenamyre, J.T. (2003) Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 23: 10756-10764.
47. Shimura, H., Hattori, N., Kubo, S., Yoshikawa, M., Kitada, T., Matsumine, H., Asakawa, S., Monoshima, S., Yamamura, Y., Shimizu, N., Mizuno, Y. (1999) Immunohistochemical and subcellular localization of parkin protein: absence of protein in autosomal recessive juvenile parkinsonism patients. *Ann Neurol*, 45: 668-672.
48. Shimura, H., Hattori, N., Kubo, S., Mizuno, Y., Asakawa, S., Minoshima, S., Shimizu, N., Iwai, K., Chiba, T., Tanaka, K., Suzuki, T. (2000) Familial Parkinson disease gene product, parkin is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet*, 25: 302-305.
49. Smith, C.V., Jones, P.D., Guenther, T.M., Lash, L.H., Lauterburg, B.H. (1996) Compartmentation of glutathione: implications for the study of toxicity and disease. *Toxicol Appl Pharmacol*, 140: 1-12.
50. Sofic, E., Riederer, P., Heinsen, H., Beckmann, H., Reynolds, G.P., Hebenstreit, G., Youdim, M.B. (1988) Increased iron (III)

- and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J Neural Transm*, 74: 199-205.
51. Sonderheimer, N., Glatz, C.E., Tirone, J.E., Dearthoff, M.A., Krieger, A.M., Hakonarson, H. (2011) Neutral mitochondrial heteroplasmy and the influence of aging. *Hum Mol Genet*, 20: 1653-1659.
  52. Syed, F.A., Zbigniew, K.B., Syed, Z.I. (2011) Molecular aspects of dopaminergic neurodegeneration: gene-environment interaction in parkin dysfunction. *Int J Environ Res Public Health*, 8: 4702-4713.
  53. Tait, S.W.G., Green, D.R. (2012) Mitochondria and cell signaling. *J Cell Sci*, 125: 807-815.
  54. Tanner, C.M., Kamel, F., Ross, G.W., Hoppin, J.A., Goldman, S.M., Korell, M., Marras, C., Bhudhikanok, G.S., Kasten, M., Chade, A.R., Comyns, K., Richards, M.B., Meng, C., Priestley, B., Fernandez, H.H., Cambi, F., Umbach, D.M., Blair, A., Sandler, D.P., Langston, J.W. (2011) Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*, 119: 866-872.
  55. Yamamoto, A., Friedlein, A., Imai, Y., Takahashi, R., Kahle, P.J., Haass, C. (2005) Parkin phosphorylation and modulation of its E3 ubiquitin ligase activity. *J Biol Chem*, 280: 3390-3399.
  56. Van der Goot, A.T., Zhu, W., Vázquez-Manrique, R.P., Seinstra, R.I., Dettmer, K., Michels, H., Farina, F., Krijnen, J., Melki, R., Buijman, R.C., Silva, M.R., Thijssen, K.L., Kema, I.P., Neri, C., Oefner, P.J., Nollen E.A.A. (2012) Delaying aging and the aging-associated decline in protein homeostasis by inhibition of tryptophan degeneration. *Proc Nat Acad Sci USA*, 109: 14912-14917
  57. Van Laar, V.S., (2008) Proteomic analysis of rat brain mitochondria following exposure to dopamine quinine: implications for Parkinson disease. *Neurobiol Dis*, 29:477-489.
  58. Wilson, M.A., Collins, J.L., Hod, Y., Ringe, D., Petsko, G.A. (2003) The 1.1-Å resolution crystal structure of DJ-1, the protein mutated in autosomal recessive early onset Parkinson's disease. *Proc Nat Acad Sci USA*, 100: 9256-9261.
  59. Zheng, B., Liao, Z., Locascio, J.J., Lesniak, K.A., Roderick, S.S., Watt, M.L., Eklund, A.C., Zhang-James, Y., Kim, P.D., Hauser, M.A., Grünblatt, E., Moran, L.B., Mandel, S.A., Riederer, P., Miller, R.M., Federoff, H.J., Wüllner, U., Papapetropoulos, S., Youdim, M.B., Cantuti-Castelverti, I., Young, A.B., Vance, J.M., Davis, R.L., Hedreen, J.C., Adler, C.H., Beach, T.G., Graeber, M.B., Middleton, F.A., Rochet, J.C., Scherzer, C.R. (2010) PGC-1 alpha, a potential therapeutic target for early intervention in Parkinson's disease. *Global PD Gene Expression (GPEX) Consortium. Sci Transl Med*, 2(52ra73).
  60. Zivani, E., Tao, R.N., Whitworth, A.J. (2010) Drosophila parkin requires PINK1 for mitochondrial translocation and ubiquitinates mitofusin. *Proc Nat Acad Sci USA*, 107: 5018-5023.

## The role of parkin in Parkinson's disease

Parkin (Parkinson juvenile disease protein 2) is a ~52 kDa (426 amino acid) enzyme protein, encoded by PARK2 gene and located on the 6q chromosome. It plays an important role in the ubiquitin-proteasome system and acts as a regulator of protein breakdown. Parkin is located in the cytoplasm until a sustained depolarization occurs as a result of which it is translocated to the mitochondrial surface and induces the degradation of various membrane proteins which are candidates for mitophagy. Parkin is essential for cellular mitochondrial integrity. Parkin mutation leads to the accumulation of misfolded, aggregated proteins and degenerated mitochondria. The role of these changes in the pathomechanism of neurodegenerative diseases is well-known. It was a general belief for a long time that Parkinson's disease is without genetic component a sporadic disease. In 1997 a point mutation was, however, discovered in the  $\alpha$ -synuclein gene, which caused dominantly inherited parkinsonism. At least 10 other genes were thereafter detected the mutation or deletion of which cause monogenic parkinsonism. Parkin mutation is responsible for about 50% of familial cases and for 10 to 20% of youth cases. According to the present views the improper regulation of protein aggregation and a dysfunction of the ubiquitin-proteasome system may be the common pathway of sporadic and hereditary Parkinson's disease. In the future it might have therapeutic value that parkin has versatile neuroprotective activity (against  $\alpha$ -synuclein toxicity, proteasomal dysfunction, oxidative stress, kainite-induced and dopamine-mediated toxicity) as a result of which any reduction of parkin level or activity may cause damage in neuronal integrity.

**Keywords:** parkin, Parkinson's disease, protein aggregation, mitochondrial dysfunction, mutation