

JACEK KUŹNICKI^{1, 2}, BEATA TKACZ¹, AGNIESZKA ZIEMKA¹

Jakie białka – takie zdrowie³

Wykład rozpoczął się od opisu odwiedzin Instytutu przez matkę, której starszy syn choruje na dystrofię mięśniową (zanik mięśni) typu Beckera. Przyszła do instytutu naukowego, ponieważ u jej młodszego syna również zdiagnozowano tę chorobę. Matka ta w trakcie spotkania wyraziła nadzieję, że naukowcy zdążą wymyślić jakiś lek, zanim u jej młodszego syna rozwiną się objawy choroby. Wykład był po części próbą odpowiedzi na pytanie, czy naukowcy mogą sprostać oczekiwaniom chorych i ich rodzin, a jednocześnie był wprowadzeniem do zagadnień związanych z chorobami związanymi z nieprawidłową funkcją białek.

Aby zrozumieć przyczyny powstawania chorób związanych ze zmianami w białkach, należy wiedzieć, czym jest samo białko. Jest to rodzaj łańcucha, zawierającego od 100 do tysięcy aminokwasów ułożonych w określonej dla danego białka kolejności, czyli sekwencji, przy czym w przyrodzie istnieje 20 podstawowych i kilka dodatkowych aminokwasów. Kolejność aminokwasów w białku jest zdeterminowana przez kod genetyczny, który jest rodzajem czteroliterowego alfabetu. Stosuje się następujące litery w alfabecie genetycznym: A, C, G, U/T. Każdy aminokwas jest opisany przez trzyliterowe kombinacje tych czterech liter.

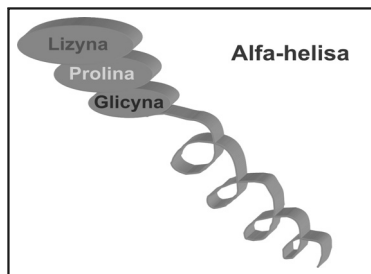
Na potrzeby tego artykułu stwórzmy hipotetyczne białko, w którym pierwszym aminokwasem będzie lizyna kodowana przez trójkę AAA, drugim aminokwasem będzie prolina – kodowana przez CCC, a trzecim aminokwas glicyna – kodowana przez GGG (ryc. 1a).

Kolejność aminokwasów w łańcuchu nazywa się strukturą pierwszorzędową białka. Łańcuchy białkowe nie są jednak proste, jak rozłożony na stole metalowy łańcuch, tylko poskręcane np. w prawoskrętną śrubę zwaną helisą (ryc. 1a), lub wygięte na kształt pofałdowanej wstęgi (tak zwana beta-kartka) (ryc. 1b). Takie struktury łańcuchów białkowych nazywamy strukturami drugorzędowymi. Najczęściej spotykaną formą jest alfa-helisa (ryc. 1a).

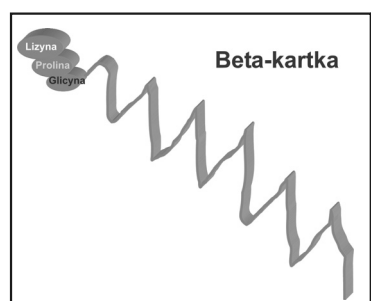
¹ Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie

² Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa

³ Powyższy artykuł został przygotowany na podstawie wykładu prof. dr hab. Jacka Kuźnickiego, wygłoszonego w ramach Wszechnicy Naukowej PAN w dniu 11 października 2005 r. w Pałacu Staszica w Warszawie.

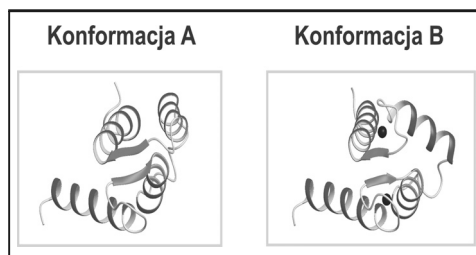


Ryc. 1a. Alfa-helisa



Ryc. 1b. Beta-kartka

Odcinki helisy lub beta-kartki są połączone pętlami, jak to widać na rysunkach 1c. Wzajemne ułożenie różnych struktur drugorzędowych: helisy, beta-kartek, pętli czy też form bez określonej struktury tworzy tzw. strukturę trzeciorzędową białka. To właśnie ten szczególny kształt białka określa jego aktywność biologiczną.



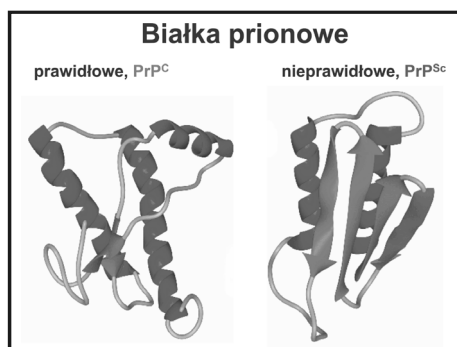
Ryc. 1c. Konformacje A i B

Wzajemne ułożenie przestrzenne aminokwasów względem siebie (ale nie ich kolejność) może się zmieniać – mówimy wtedy o zmianie kształtu cząsteczki białka, czyli zmianie konformacji. Zmiana kształtu wiąże się często ze zmianą aktywności biologicznej; np. białko z formy aktywnej pod wpływem określonych czynników przechodzi w formę nieaktywną. Przykładem takiej sytuacji jest np. zmiana funkcji kalcykliny, białka wiążącego wapń, która w stanie wolnym ma kształt jak na ryc. 1c (Konformacja A), a po związaniu dwóch jonów wapnia zmienia kształt na przypominający ten przedstawiony

na ryc. 1c (konformacja B) i staje się aktywna. Znamy wiele chorób, których objawy są skutkiem nieprawidłowej funkcji wadliwych białek, które na skutek mutacji lub innych przyczyn mają niewłaściwą konformację.

Choroby prionowe

Podstawą do wyjaśnienia przyczyn chorób prionowych jest zrozumienie, że te same aminokwasy ułożone w tej samej kolejności mogą przyjmować co najmniej dwie różne konformacje, o różnych właściwościach biologicznych. Czynnikiem wywołującym choroby prionowe jest białko prionowe PrP^{Sc}, mające nieprawidłową konformację, zawierającą dużą liczbę struktur opisanych powyżej jako beta-kartka (ryc. 2). Struktury te nie występują praktycznie w „zdrowym” białku PrP^C, które w przeważającej części składa się z alfa-helisy (ryc. 2).



Ryc. 2. Białka prionowe

Do powstania nieprawidłowej formy białka prionowego może dojść w wyniku działania czynników fizycznych, które zmieniają konformację „zdrową”, składającą się z alfa-helisy, w konformację patogenną, składającą się z beta-kartek. Czynnikiem sprzyjającym powstawaniu patogennej struktury prionów są też mutacje genetyczne, których konsekwencją jest zamiana jednego aminokwasu w białku na inny aminokwas. Rozwój choroby wiąże się ze zdolnością formy patogennej do przekształcania cząsteczek zawierających alfa-helisę w cząsteczki zawierające beta-kartki. Stykając się ze „zdrowym” białkiem, patogenny prion indukuje w nim powstanie nieprawidłowej, chorobotwórczej struktury. W wyniku reakcji łańcuchowej powstają kolejne nieprawidłowe białka prionowe, a po jakimś czasie następuje przekształcenie wszystkich „zdrowych” cząsteczek prionowych w cząsteczki o właściwościach chorobotwórczych. Chorobotwórcze priony wykazują zdolność do tworzenia agregatów, które niekorzystnie wpływają na komórki nerwowe – neurony – prowadząc do ich degeneracji (śmierci). Objawy kliniczne chorób prionowych związane są głównie z uszkodzeniem układu nerwowego. Są to najczęściej objawy psychiczne: początkowo lęk, depresja, zamknięcie się w sobie, utrata pamięci, potem

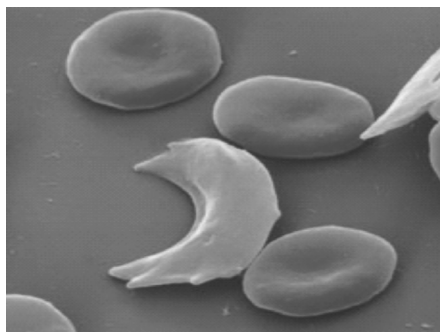
– narastające zmiany zachowania, ale także objawy neurologiczne: uporczywe bóle kończyn, zaburzenia chodu, mowy i widzenia.

Poznane dotąd choroby prionowe występują u zwierząt i u ludzi. Bardzo istotne i groźne jest jednak to, że białko prionowe, pochodzące z jednego organizmu, w pewnych sytuacjach może wywołać zmiany chorobowe w białkach innego organizmu, np. u człowieka. W zależności od podobieństwa, między białkami prionowymi, pochodzącymi z dwóch różnych organizmów, różna jest ich zdolność do „krzyżowego” wywołania zaburzeń. Zwierzęce choroby prionowe to: choroba szalonych krów (BSE), scrapie u owiec, gąbczasta encefalopatia nerek lub kotów, przewlekła choroba wyniszczająca jelenie. Ludzkie choroby prionowe to: kuru występująca u plemion uprawiających kaniibalizm, nazywana „śmiejącą się śmiercią”, gdyż objawia się zaburzeniami emocjonalnymi, tj. napadami śmiechu lub płaczu, drżeniem mięśni, zaburzeniami równowagi, utratą kontroli nad ruchami. Choroba ta obecnie praktycznie już nie występuje. Inną chorobą prionową u ludzi jest choroba Creutzfeldta-Jacoba, prowadząca do otępienia i utraty kontroli nad ruchami. Może być spowodowana przez szereg czynników takich, jak: spontaniczna zmiana kształtu cząsteczki białka u danego osobnika lub mutacja, ale również przez zainfekowanie organizmu nieprawidłowymi prionami wskutek przetoczenia krwi od osoby chorej, przeszczepu lub spożycia zakażonych tkanek zwierzęcych. Odpowiednik choroby Creutzfeldta-Jacoba u zwierząt zwany jest chorobą szalonych krów. Kolejną ludzką chorobą prionową jest zespół Gerstmann-Straussler-Scheinkera powodowany przez mutacje w białku prionowym. Objawy tej choroby są podobne do objawów choroby Creutzfeldta-Jacoba, ale ma ona bardziej długotrwały przebieg. Śmiertelna rodzinna bezsenność jest również powodowana przez mutacje w białku prionowym. Jej objawami są głównie utrata tożsamości i halucynacje. To, że nieprawidłowe białko prionowe może wywoływać różne choroby, wynika z tego, iż może ono kumulować się w różnych częściach mózgu osoby chorej.

Na przykładzie chorób prionowych pokazano, iż sama zmiana kształtu (konformacji) cząsteczki białka może mieć działanie chorobotwórcze. Jeżeli ten sam łańcuch aminokwasów może mieć różne kształty i jedna z form może być patogenna, to tym bardziej nie powinno dziwić, że zamiana tylko jednego aminokwasu może wywołać duży efekt biologiczny i być przyczyną choroby. Przykładami takich chorób są opisane poniżej anemia sierpowatokomórkowa, rodzinna choroba Alzheimera, dystrofia mięśniowa Beckera, płasawica Huntingtona oraz przedwczesne starzenie.

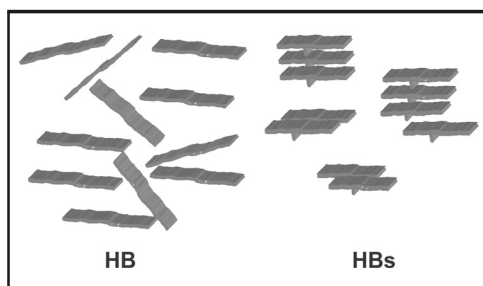
Anemia sierpowatokomórkowa a białko hemoglobina

Anemia sierpowatokomórkowa jest chorobą spowodowaną mutacją, która zachodzi w białku krwinek czerwonych – hemoglobinie, czego skutkiem jest powstawanie krwinek o charakterystycznym, sierpowatym kształcie (ryc. 3).

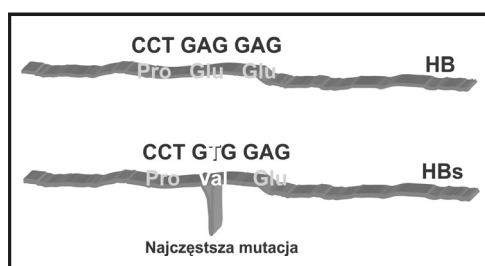


Ryc. 3. Krwinki o kształcie sierpowatym

Pacjenci z anemią mają mniej czerwonych ciałek krwi, gdyż żyją one krócej niż normalne krwinki. Najistotniejsze jest jednak to, że zmutowana hemoglobina tworzy agregaty (ryc. 4) co powoduje, że krwinki zmieniają kształt i łatwo zatykają drobne naczynia krwionośne, utrudniając przepływ krwi w narządach.



Ryc. 4. Agregacja zmutowanej hemoglobiny



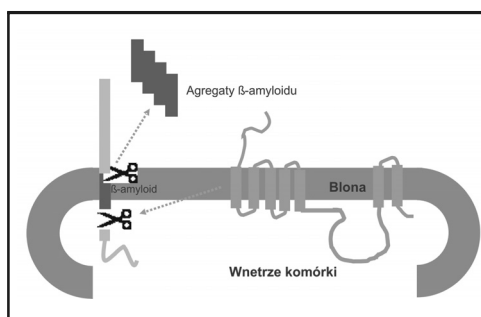
Ryc. 5. HB to normalna, a HbS to nieprawidłowa hemoglobina

Zatory w naczyniach powodują występowanie objawów klinicznych takich, jak: bóle, udar mózgu, owrzodzenia podudzi, uszkodzenie kości, nerek i oczu, blokada przepływu krwi w płucach, żółtaczka, anemia, podatność na zakażenia, opóźnienie wzrostu.

Jak to się dzieje, że krwinki ze zmutowaną hemoglobina zmieniają kształt? Jak widać na rycinie 5, w środkowej części normalnego łańcucha aminokwasowego hemoglobiny znajdują się kolejno aminokwasy prolina, kwas glutaminowy. Najczęstszą mutacją (ale nie jedyną – znanych jest ponad sześćset mutacji hemoglobiny) jest zamiana pierwszego kwasu glutaminowego, kodowanego przez GAG, na aminokwas walinę, kodowany przez GTG. W łańcuchu białkowym pojawia się zatem aminokwas o innych właściwościach niż kwas glutaminowy, co zmienia właściwości hydrofobowe białka (powinowactwo do cząsteczek wody). Obecność waliny powoduje, że zmutowana hemoglobina (HBs) nabywa zdolności do tworzenia dużych agregatów z innymi zmutowanymi cząsteczkami hemoglobiny.

Choroba Alzheimera a białko presenilina

Pacjentów chorujących na chorobę Alzheimera można podzielić na dwie grupy: grupę osób z tzw. sporadyczną chorobą Alzheimera, która pojawia się w późniejszym wieku (po 65 roku życia) i której przyczyny genetyczne nie są znane, oraz grupę osób, u których choroba ma podłoże dziedziczne i może pojawić się już w czwartej dekadzie życia. Grupa pierwsza (zachorowania zwane sporadycznymi) jest znacznie bardziej liczna; należą do niej zwykle osoby w starszym wieku, wiek jest bowiem czynnikiem ryzyka tej postaci choroby Alzheimera. Za przyczynę choroby w drugiej grupie osób (postać dziedziczna, zwana też rodzinną chorobą Alzheimera) uważa się mutacje w białku zwanym preseniliną.

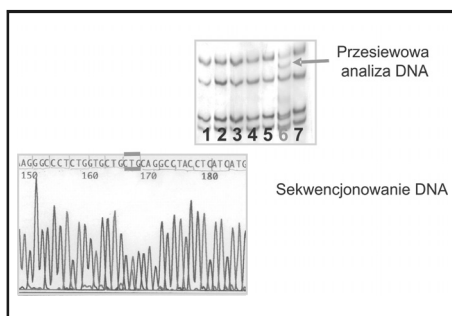


Ryc. 6. Rodzinna choroba Alzheimera (FAD) i presenilina

Objawy choroby Alzheimera związane są z zaburzeniami w funkcjonowaniu mózgu, zwłaszcza w sferze czynności poznawczych, co przejawia się postępującym zanikiem pamięci, utratą zdolności do myślenia abstrakcyjnego, gwałtowną zmiennością nastrojów. Choroba ta dosięga wiele osób na całym świecie i ma wpływ nie tylko na życie pacjentów, ale także w znacznym stopniu upośledza funkcjonowanie ich rodzin. Stanowi ona poważny problem społeczny, gdyż liczba osób chorych na chorobę

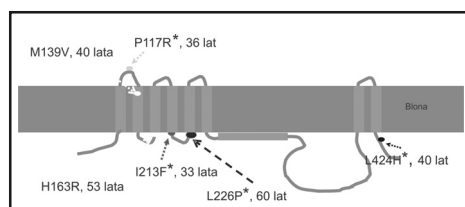
Alzheimera jest już bardzo duża i stale wzrasta. Przewiduje się, że w 2020 r. będzie na świecie około 30 mln pacjentów dotkniętych tą chorobą, w Polsce zaś – około 800 tys.

Presenilina jest białkiem błonowym znajdującym się m.in. w błonie otaczającej komórkę. Jak przedstawiono na ryc. 6, składa się ona z odcinków alfa-helisy, które przechodzą w poprzek błony komórkowej. Presenilina pełni rolę biologicznych nożyczek, które przecinają inne białko znajdujące się w błonie komórkowej. Działając razem z tzw. beta-sekretazą wycina mały fragment białka APP zakotwiczonego w błonie. Fragment ten nazywany jest beta-amyloidem. Kiedy beta-amyloid wydostaje się na zewnątrz komórki, zaczyna tworzyć agregaty, które niszczą neurony w mózgu. Jednym z tematów, którymi zajmuje się zespół kierowany przez Jacka Kuźnickiego w Pracowni Neurodegeneracji Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie, jest próba wyjaśnienia, w jaki sposób mutacje preseniliny mogą wpływać na funkcjonowanie tego białka. Pierwszym etapem badań była identyfikacja pacjentów z objawami otępienia, u których stwierdzono obecność zmutowanej preseniliny. W tym celu zastosowano przesiewową metodę analizy DNA. Jak widać na ryc. 7 (górze), przedstawiającym analizę materiału genetycznego pobranego od siedmiu pacjentów, u jednego z nich występują dodatkowe prążki, co sugeruje, że w jego preseniline może występować mutacja. Sprawę wyjaśniło sekwencjonowanie genu kodującego presenilinę tego chorego: zidentyfikowano mutację polegającą na zamianie CAG w CTG. Taka mutacja genetyczna skutkuje zamianą aminokwasu glutaminy na leucynę (ryc. 7 – dół).

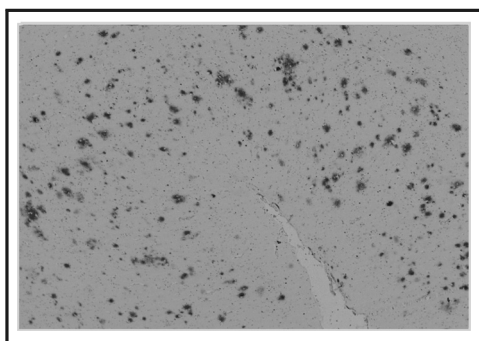


Ryc. 7. Poszukiwanie mutacji w preseniline pacjentów z rodzinną AD

W ciągu ostatnich kilku lat, od momentu rozpoczęcia badań, zidentyfikowano kilku pacjentów z mutacjami w różnych częściach preseniliny (ryc. 8). Dwie mutacje M139V oraz H163R (zaznaczone w lewej części rysunku) były już wcześniej opisane w literaturze biomedycznej jako mutacje zidentyfikowane również u innych pacjentów. Pozostałe cztery – z gwiazdkami (ryc. 8) stanowiły mutacje do tej pory nieznanne, a zidentyfikowane po raz pierwszy w Pracowni Neurodegeneracji Międzynarodowego Instytutu dzięki współpracy z lekarzami z innych ośrodków.



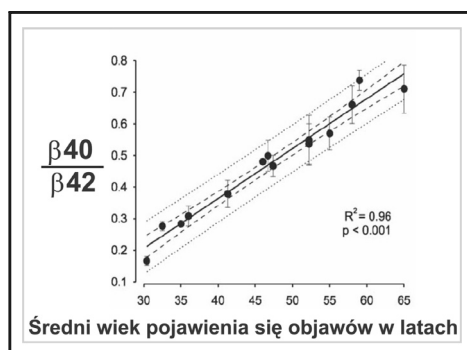
Ryc. 8. Mutacje u polskich pacjentów z FAD



Ryc. 9. Agregaty β -amyloidu w mózgu pacjenta z AD

W przypadku wystąpienia objawów otępienia u osób przed 65. rokiem życia możemy się domyślać, że dana mutacja jest odpowiedzialna za tę chorobę. Potwierdzeniem takich przypuszczeń są wyniki doświadczeń, które pozwalają ustalić, czy zmiana w preseniline rzeczywiście wywołuje zmianę jej aktywności biologicznej. W tym celu wprowadza się do komórek hodowanych *in vitro* gen preseniliny z badaną mutacją pochodzącą od danego pacjenta, a następnie mierzy poziom beta-amyloidu. Nadprodukcja tego fragmentu białka i korelacja jego poziomu z wczesnym wiekiem pojawienia się choroby stanowi dowód, iż dana mutacja jest bezpośrednią przyczyną choroby Alzheimera. Im więcej beta-amyloidu, a dokładnie, im więcej jest tzw. beta-amyloidu 42 w stosunku do ilości beta-amyloidu 40, tym wcześniej pojawia się choroba. Dotychczas udało się nam stwierdzić, że mutacje zidentyfikowane u dwóch ze wspomnianych wcześniej pacjentów są odpowiedzialne za chorobę Alzheimera (ryc. 10).

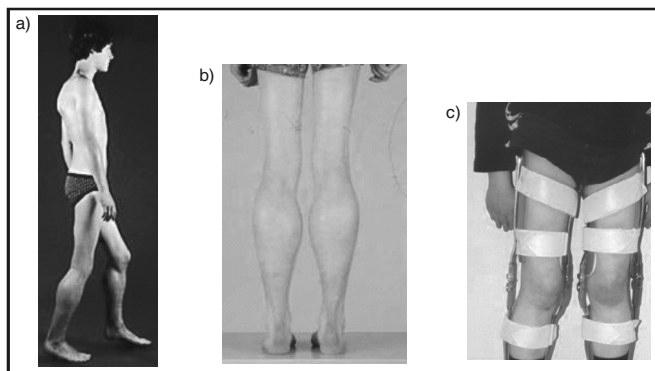
Za pomocą modelowania i symulacji komputerowych można spróbować ocenić, czy dana mutacja preseniliny wpływa na aktywność tego białka, a tym samym, czy może wywołać chorobę. W tym celu tworzone są modele preseniliny występującej u ludzi zdrowych i modele zmutowanych presenilin, by lepiej zrozumieć zmiany konformacji tego białka wpływające na jego aktywność biologiczną.



Ryc. 10. Im mniejszy ułamek $\beta 40/\beta 42$, tym wcześniej objawy

Dystrofia mięśniowa Beckera a białko dystrofina

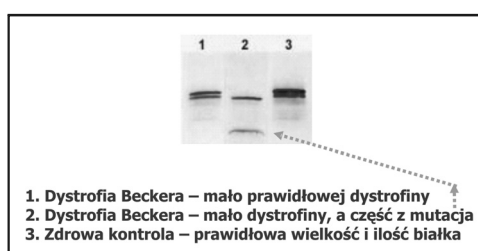
Dystrofia mięśniowa (zanik mięśni) Beckera jest przykładem kolejnej choroby, której przyczyną jest mutacja. Początek tej choroby przypada na 1-3 dekadę życia. Pierwsze jej objawy dotyczą sposobu poruszania się: chory chodzi na palcach (ryc. 11a), ma pseudoprzerost mięśni podudzi (ryc. 11b), obserwuje się rzeczywisty zanik mięśni (ryc. 11c). Po 16. roku życia pacjent dotknięty tą chorobą zwykle porusza się jedynie dzięki wózkowi inwalidzkemu.



Ryc. 11. Dystrofia mięśniowa

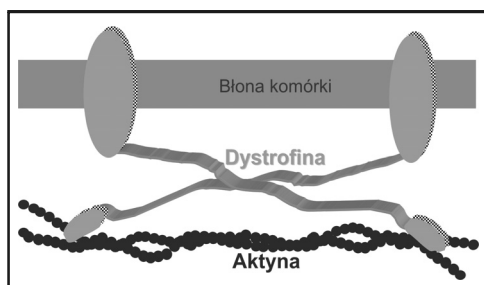
Choroba ta występuje średnio u jednego na 18 000 chłopców i związana jest z nieprawidłowościami w genie dystrofiny, który zlokalizowany jest na chromosomie X. Jest to największy gen występujący w ludzkim organizmie. Główna forma mięśniowa białka powstająca z tego genu, zwana jest dystrofina. Ma ona masę cząsteczkową około 0,5 mln daltonów. Mutacja w genie, której skutkiem jest produkcja krótszego niż normalne białka, polega na zbyt wczesnym wprowadzeniu do sekwencji genu sygnału „stop”. Dostępne metody badawcze pozwalają na określenie zarówno ilości dystrofiny, jak i jej

wielkości. Dystrofia może być bowiem spowodowana niedoborem dystrofiny o prawidłowej wielkości lub obecnością dystrofiny zmutowanej (zbyt krótkiej). Rozdział metodą elektroforezy białek pobranych od trzech osób, pokazany na ryc. 12, wskazuje wyraźnie, że u pacjenta nr 1 białko ma taką samą ruchliwość w żelu, ale jest go znacznie mniej (cieńsze prążki) niż u zdrowej osoby (próba nr 3). W materiale pobranym od pacjenta nr 2 widać mniej normalnej dystrofiny oraz pojawienie się krótszego łańcucha białka, który w żelu jest widoczny poniżej prążków normalnego białka.



Ryc. 12. Metoda wykrywająca ilość i wielkość dystrofiny w mięśniach

Jak to się dzieje, że krótsza dystrofina nie działa prawidłowo w komórce? Dystrofina jest białkiem łączącym błonę komórkową z cytoszkieletem aktynowym (ryc. 13).



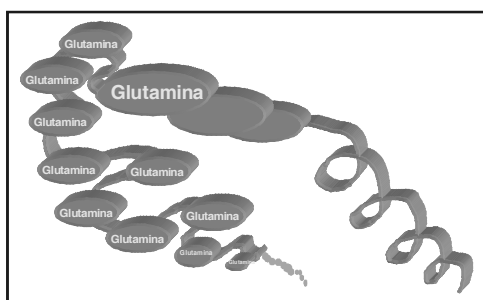
Ryc. 13. Dystrofina podtrzymuje błonę komórkową, łącząc się z aktyną

W normalnych mięśniach utrzymuje to właściwy kształt komórek. U osób chorych mała ilość cząsteczek dystrofiny lub jej zbyt krótka forma nie są w stanie utrzymać właściwych połączeń błony z cytoszkieletem. Wskutek tego w błonie komórkowej tworzą się otwory, przez które część cytoplazmy wydostaje się na zewnątrz komórki, a mięsień ulega degeneracji.

Choroba Huntingtona a białko huntingtyna

Skutkiem nieprawidłowości genetycznych może też być wydłużenie łańcucha białkowego, a co za tym idzie – zmiana właściwości białka. Przykładem takich anomalii są mutacje

w białku huntingtynie, które wywołują chorobę zwaną płasawicą Huntingtona. Częstość występowania tej choroby w populacji europejskiej wynosi 1 : 20 000. Jej objawami są zmiany nastroju, irytacje, depresja, utrata pamięci i przede wszystkim – niekontrolowane ruchy ciała.

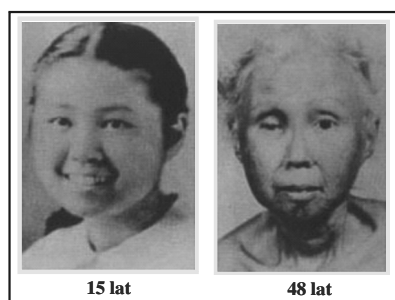


Ryc. 14. Mutacja wydłużająca białko huntingtynę

Na skutek nieprawidłowego funkcjonowania mechanizmów genetycznych powstaje białko ze zwiększoną liczbą cząsteczek glutaminy. U zdrowych ludzi na końcu huntingtyny może znajdować się do 35 glutamin. Pojawienie się większej liczby cząsteczek tego aminokwasu (u niektórych chorych wykryto ponad 120 glutamin) powoduje wystąpienie objawów choroby. Wiadomo, że im więcej cząsteczek glutaminy znajduje się w huntingtynie, tym szybciej pojawiają się objawy chorobowe. Gdy jest ich około 40, choroba pojawia się w wieku dojrzałym, natomiast w przypadku około 100 cząsteczek glutaminy choroba pojawia się już u kilkuletnich dzieci.

Naprawa DNA a przedwczesne starzenie

Zespół Wernera jest przykładem choroby powstającej w wyniku nieprawidłowego funkcjonowania mechanizmów naprawy genów.



Ryc. 15. Objawy choroby Wernera

Jest to rzadka choroba wywołana mutacją w genie białka, które rozkręca dwuniciowy (genomowy) kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA). Pacjenci z mutacją w tym białku

zaczynają się szybko starzeć już po okresie pokwitania, często chorują na choroby nowotworowe i choroby układu krążenia. Mają też obustronną zaćmę, zmiany skórne, niski wzrost, charakterystyczny „ptasi” wygląd twarzy i wczesnie siwieją. Na ryc. 15 pokazano zdjęcia kobiety, dotkniętej zespołem Wernera, jako nastolatki oraz jako kobiety 48-letniej.

Podsumowanie

Opisane powyżej zmiany w funkcjonowaniu białek, które doprowadzają do wystąpienia poważnych chorób, mają różne przyczyny. Jedną z nich jest zmiana konformacji bez zmiany aminokwasów białka, czego przykładem są choroby prionowe. W innych chorobach zmiany konformacji są wywoływane przez pojedyncze zamiany aminokwasów w białku (mutacje) lub większe zmiany, takie jak skrócenie lub wydłużenie łańcucha białkowego. Są jednak i sytuacje przeciwne. W szczególnych warunkach i przy określonych predyspozycjach genetycznych ludzie mogą żyć długo i w pełni zdrowia do ostatnich swoich dni. Przykładem są m.in. polscy stulatkowie, których badano w ramach programu „Genetyczne i środowiskowe czynniki długowieczności polskich stulatków”. Ocenia się, że w Polsce żyje około 1500 ludzi ponad 100-letnich. Niektórzy z nich okazują się być osobami wyjątkowo sprawnymi i względnie zdrowymi. I tak, 73% polskich stulatków ma w miarę dobry słuch, 42% – w miarę dobry wzrok, 29% prowadzi chodzący tryb życia, a 20% nie ma objawów otępienia. I choć u każdego z nas białka ulegają modyfikacjom, jesteśmy nosicielami mutacji i polimorfizmów, to możemy żyć długo i zdrowo. To, jakie mamy geny, zależało od naszych rodziców i nie mamy na to wpływu. Natomiast to, jak te geny wykorzystamy, zależy od nas. Unikanie niewłaściwych zachowań, prozdrowotne żywienie oraz profilaktyka to szansa na to, że nasze białka będą optymalnie funkcjonować, a my – cieszyć się zdrowiem do późnego wieku.

Your proteins – your health

Biological activities of proteins depend on their 3-dimension structure, called conformation. Many diseases are caused by altered conformation of the particular protein. The change of conformation from normal to pathological one can be spontaneous like in prions, or can be induced by changes in amino acid sequence. Such mutations were described in hemoglobin (anemia), presenilin (Alzheimer disease), dystrophin (Becker dystrophy), huntingtin (Huntington disease), helicase (Werner disease). Understanding molecular mechanism of a disease can help to find a better treatment.

Key words: protein conformation, mutations, prions, Alzheimer disease, centenarians