

Beyin Homeostazında Bakır, Demir, Çinko Elementlerinin Parkinson Hastalığı ile İlişkisi

Gizem Yatkın¹, Seda Kuşoğlu Gültekin¹, İrem Gülfem Albayrak¹, Belkis Atasever Arslan^{1*}

¹Üsküdar Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Üsküdar, İstanbul

*e-mail: belkisatasever.arslan@uskudar.edu.tr

DOI: 10.57244/dfbd.1073262

Geliş tarihi/Received:14/02/2022

Kabul tarihi/Accepted:21/07/2022

Özet

Elementler doğada farklı formlarda bulunmaktadır. Vücut ağırlığımızın yaklaşık %96'sını oksijen, karbon, hidrojen ve azot, %2,5'sini kalsiyum ve fosfor oluşturmaktadır. Geriye kalan yaklaşık %1,5'lik kısmı ise eser elementler (potasyum, sülfür, sodyum, magnezyum, flor, bakır, demir, çinko, manganez, kobalt, selenyum, iyot, klor, krom, molibden, lityum, stronsiyum, alüminyum, silisyum, kurşun, vanadyum, arsenik, brom) oluşturmaktadır. Eser elementler çeşitli biyolojik ve kimyasal reaksiyonlarda görev almakta ve sağlığın devamı için önem arz etmektedirler. Eser elementler hücre fonksiyonlarının doğru yürütülmesi için gerekli olmalarının yanı sıra, emilim ve atılımlarında dengenin bozulması sonucu hücre için toksisite oluşturmaktadırlar. Özellikle metal eser elementlerde homeostazın bozulması canlı için yüksek toksisitede olmakta ve çeşitli hastalıklara sebebiyet vermektedir. Nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Parkinson hastalığında, bakır ve demir elementlerinin beyin bölgelerindeki fazlalığı reaktif oksijen türleri (ROT) artışına ve beraberinde de oksidatif strese neden olmaktadır. Çinko elementi ve Parkinson hastalığı arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için çalışmalar devam etmekle beraber, mevcut veriler kapsamında beyin omurilik sıvısında ve substantia nigrada çinko homeostazında bozulma olduğu bildirilmektedir. Bu sebeple henüz oluşum sebebi ve tedavisi bilinmeyen Parkinson hastalığında bu elementler ile yapılan çalışmaların aydınlatılmasının hastalığın oluşum yollarının aydınlatılmasına ve tedavisine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eser Element, Beyin, Homeostaz, Parkinson Hastalığı

The Relationship of Copper, Iron, Zinc Elements with Parkinson's Disease in Brain Homeostasis

Abstract

Elements exist in nature in different forms. Oxygen, carbon, hydrogen and nitrogen constitute approximately 96% of our body weight, and calcium and phosphorus constitute 2.5%. The remaining approximately 1.5% are trace elements (potassium, sulphur, sodium, magnesium, fluorine, copper, iron, zinc, manganese, cobalt, selenium, iodine, chlorine, chromium, molybdenum, lithium, strontium, aluminum, silicon, lead, vanadium, arsenic, bromine). Trace elements are involved in various biological and chemical reactions. They are important for the continuation of health. Trace elements are necessary for the proper execution of cellular functions, and they cause toxicity to the cell as a result of the disruption of the balance in their absorption and excretion. Disruption of homeostasis, especially in metal trace elements, is highly toxic to living things and causes various diseases. In Parkinson's Disease, which is one of the neurodegenerative diseases, the excess of copper and iron elements in the brain regions causes an increase in reactive oxygen species and concomitant oxidative stress. Although studies are continuing to understand the relationship between zinc element and Parkinson's Disease, it is reported that there is a deterioration in zinc homeostasis in the cerebrospinal fluid and substantia nigra within the scope of current data. For this reason, it is thought that the clarification of studies with these elements in

Parkinson's disease, whose cause and treatment are not yet known, will contribute to the clarification of the formation pathways and treatment of the disease.

Keywords: Trace Element, Brain, Homeostasis, Parkinson's Disease

GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, sinir hücrelerinin zaman içerisinde geri dönüşümsüz olarak kaybolması ve buna bağlı olarak çeşitli beyin fonksiyonlarında (hafıza, hareket, kognitif) bozulma ile karakterize edilmektedir (Gao ve Hong, 2008). Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en yaygın görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. PH'de, postürel istikrarsızlık, duruş bozukluğu, yürümede donma, yüz mimik ve hareketlerinde azalma, hipofonik ses, dinlenme halinde kol ve bacaklarda tremor, bradikinezi ve beceri kaybı görülmektedir (Tunçel ve Atasever Arslan, 2019). Gözlenen bu motor semptomların yanı sıra hastalarda, anksiyete, bunama, kabızlık, yutma güçlüğü, eklem ağrısı gibi ek semptomlar da görülmektedir (Tablo 1). 65 yaş üstü kişilerde %1-2 civarında görülen PH'de, substantia nigranın pars kompakta bölgesinde ve aynı zamanda akson terminallerinde meydana gelen dopaminerjik nöron kaybı gözlenmektedir (Abeliovich ve Gitte, 2016). Yaşlanmayla beraber Parkinson hastalığının görülme sıklığının yıllar içinde artış göstereceği düşünülmektedir (Arlan ve Karahalil, 2019).

Parkinson hastalığı, beyin sapındaki nigra pars compacta bulunan dopaminerjik nöronların nörodejenerasyonu sonucu oluşmaktadır. Dopamin gelişmiş canlılara beyinde gerçekleşen birçok önemli fonksiyon için gerekli bir nörotransmitterdir (Arlan ve Karahalil, 2019). Diğer nörotransmitterleri içeren nöronların aksine, dopamin, dopaminerjik nöronları oksidatif strese duyarlı hale getirmektedir. Sentezinden sonra dopamin, neredeyse tamamen sinaptik veziküller içinde tutulmaktadır. Burada yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve vezikül lümeninin düşük pH değeri ile stabilize olur. Daha sonra dopamin, hem ROT oluşumuna hem de ROT gibi reaktif özellikte olan dopamin kinonların (DAQ) oluşumuna yol açan otoksidasyon sürecine girebilmektedir (Bisaglia ve ark. 2014). Böylelikle Parkinson hastalığında gözlenen dopaminerjik nöronların seçilimli dejenerasyonu gerçekleşmiş olmaktadır (Bisaglia ve Bubacco, 2020).

İnsan 4. kromozomu üzerinde bulunan SNCA geni tarafından kodlanan alfa sinüklein (α -sinüklein), korunmuş protein ailesi üyesi olan nöronal bir proteindir. Ailenin diğer üyeleri ile beraber sinir sisteminde etkindir. α -sinükleinin C-terminal ile N-terminal ucu ve merkezi kısmı arasında uzun mesafe etkileşimlerinin olduğu bilinmektedir. Bu uzun mesafe etkileşimlerinde bozulmanın ise protein birikmesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Tunçel ve Atasever Arslan, 2019).

Ek olarak Parkinson'da, Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan ana bileşeni α -sinüklein olan proteinlerinin birikimi de gerçekleşmektedir. Lewy cisimcikleri sinir hücreleri arasındaki bağlantıları yok ederek, nörotransmitter transferini durdurmaktadır. Bu sebeple, Parkinson hastalığında gözlenen motor semptomların oluşumu meydana gelmektedir (Arlan ve Karahalil, 2019).

Tablo 1. Parkinson hastalığında karşılaşılan semptomlar (Kalia ve ark., 2015).

Motor semptomlar	Non-motor semptomlar
Tremor, bradikinezi, duruş bozukluğu, kas sertliği, diskinezi, dengede bozukluk-düşme, donuk episod	Konuşma bozukluğu, kısık ses, sebepsiz ağrı, idrar kaçırma, uyku düzeninde bozulma, depresyon-anksiyete, psikotik sendrom

Bakır (Cu)

Çeşitli oksidasyon-redüksiyon tepkimelerinde görev alan bakır elementi sitokrom c oksidaz, çinko-bakır süperoksit dismutaz, dopamin-monooksijenaz, lizil oksidaz, tirozinaz gibi canlı için hayati önem arz eden birçok enzimin yapısına katılmaktadır (Adalı ve ark. 2019). Yetişkin insan vücudunda ortalama 50-120 mg bakır elementi bulunmaktadır. Diyetle alımı günde yaklaşık 1 mg'dır. Günlük önerilen düşük alım miktarı (0,9 mg/gün) sebebiyle insanlarda bakır eksikliği nadir olarak görünmektedir (Özbolat ve Tuli, 2016). Günlük diyet ile vücuda alınan bakır elementi, ince bağırsak epitel hücreleri tarafından emilerek hepatik portal vene ve dolayısıyla karaciğere girer.

Hepatositlere gelen bakırın izlediği 3 ana yol mevcuttur (Cabrera ve ark. 2008):

- 1- Endojen Cu-bağımlı proteinlerin yapısına katılır,
- 2- Kan içine salgılanması için seruloplazmin yapısına katılır,
- 3- Vücuttan elimine edilir.

Eliminasyon, karaciğer tarafından safra salgısı ile sağlanmaktadır (Nevitt ve ark. 2012). Bu 3 ana yol sayesinde günlük diyetle alınan bakırın dengesi sağlanmaktadır. Ancak hepatositlerde bulunan bakır pompasının (ATP7B) işlevsiz olması, karaciğerde yüksek miktarlarda bakır birikimine yol açmakta ve takiben beyin de dahil olmak üzere diğer dokularda da bakır birikime gerçekleşmektedir (Guindi, 2019).

Hücrel homeostazda kritik birçok biyokimyasal reaksiyon için yardımcı faktör olarak kullanılan bakır elementi, yüksek konsantrasyonlarda canlı için toksik özellik göstermektedir. Bu toksik etkileri, enzimin aktif bölgesine bağlanma ve enzimi inhibe etme, demir-sülfür kümelerininin stabilizasyonu bozma, reaktif oksijen türlerinde artışı sağlama gibi yollardan yapmaktadır (Barnham ve Bush, 2008).

Beyindeki Bakır Homeostazi

Bakır elementi, nöron miyelinizasyonunda, γ -aminobütirik asit (GABA), N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörleri ve voltaj kapılı Ca^{+2} kanallarının fonksiyonlarına etki ederek sinaptik iletimi düzenleme gibi hücrel fonksiyonlarda görevlidir (McGee ve ark. 2013). Bakır seviyelerindeki değişiklikler astrositlerdeki glikoz parçalanma yolunu değiştirmekte ve lipid dengesini etkilemektedir (Nargund ve ark. 2015). Diyet veya genetik bakır eksikliği, önemli metabolik anormalliklere, hipomiyelinasyona, nöronların anormal arborizasyonuna, nöbetlere ve ölüme neden olabilmektedir (McGee ve ark. 2013).

Eksikliğin yanı sıra bakır fazlalığı da normal beyin fonksiyonu için zararlıdır. Bakır düzeylerindeki artış, depresyon, psikotik atak, distoni, titreme ve uyku anormallikleri dahil olmak üzere çeşitli nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıklara neden olmaktadır (Członkowska ve ark. 2018). Hücrel mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmayan dopamin sinyalizasyonunda da bakırın görev aldığı bilinmektedir (Bandmann ve ark. 2015).

Bakır ve Parkinson Hastalığı

Bozulmuş bakır homeostazının PH'nin başlamasını destekleyebileceği moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılmasa da, nöradrenerjik nöronlarda olumsuz etki ile bağlantılı olarak bakır dengesizliği PH ile ilişkili olarak bildirilmiştir (Bandmann ve ark. 2015).

Bakırın neden olduğu toksisite, elementin reaktif oksijen türleri üreten redoks reaksiyonları kataliz ederek hücrel oksidatif stresi arttırması dolayısıyla oluşmaktadır. Bakır elementi, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları yoluyla, süperoksit anyonunun ($\bullet\text{O}_2^-$) ve hidrojen peroksitin (H_2O_2), hidroksil radikaline ($\bullet\text{OH}$) dönüşümüne katılabilmektedir (De Lazzari ve ark. 2018).

Beyindeki yüksek yoğunlukta ROT üretimi, bu reaktif moleküllerin Parkinson'da da büyük rol oynadığını göstermektedir. Beyin, vücuttaki oksijenin yaklaşık %20'sini tüketir ve bu oksijenin önemli kısmı ROT'a dönüşmektedir. Ama başlıca oksidatif stres nedenleri olarak mitokondriyal disfonksiyon, dopamin metabolizması, nöroinflamasyon olduğu bilinmektedir (Blesa ve ark. 2015).

Parkinson hastalarında bakır; kan konsantrasyonunda, seruloplazminde ve oksidaz aktivitesinde yaşa uygun sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Kim ve ark. 2018). Yine yaşa uygun kontrol bireyelerine kıyasla, Parkinson hastalarının en çok etkilendiği beyin bölgelerinde de düşük bakır seviyesi olduğu belirlenmiştir. Azalmış bakır seviyelerinin, bu beyin bölgelerindeki bakırdan zengin nöron popülasyonlarının belirgin dejenerasyonunun sonucu olmadığını doğrulamak için, yapılan çalışmalar sonucunda Parkinson beyinlerinde hem substantia nigra da hem de locus coeruleusta bakır seviyelerinde %55-%65 azalma olduğu belirlenmiştir (Davies ve ark. 2014). Parkinson ile ilişkili ROT oluşumuna karşılık gelen kesin mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamıştır.

Demir (Fe)

Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına katılarak temel biyolojik süreçler için gerekli olan demir elementi, sağlıklı yetişkinlerin vücudunda 4.0 ile 5.0 g arasında bulunmaktadır (Tunç, 2008). Çoğunlukla karaciğerde ve kırmızı kan hücrelerinde, makrofajlarda, kemik iliğinde ve kaslarda, çok düşük miktarlarda ise böbrek ve beyinde bulunur (Tunç, 2008). Memeli canlılar için demir eldesi günlük diyetle dışardan alınma ve ardından bağırsaklardan emilme şeklindedir. Vücutta demir için aktif boşaltım sistemi olmaması nedeniyle demirin çoğu dalak ve kemik iliğindeki yaşlanmış eritrositlerden vücutta geri dönüştürülür ve geri kalanı ferritinde veya hemosiderin'de depolanır (Tunç, 2008; Wallace, 2016).

İnsanlarda demir içeren proteinler; oksijen taşınması, mitokondriyal solunum, ksenobiyotik metabolizması, nükleik asit replikasyonu ve onarımı, immün sistem ve hücrel sinyalizasyon gibi hayati fonksiyonlar için gereklidir (Tunç, 2008). Demir, transferrin proteinine bağlı olarak kanda dolaşmaktadır. Demirin çoğu, alyuvar üretimi için kemik iliğine verilmektedir (Wallace, 2016). Daha az miktarlar, temel hücrel işlemler için diğer dokulara gönderilmekte ve fazlası depolama için karaciğere taşınmaktadır. Sistemik demir homeostazı, çoğunlukla retikuloendotelial makrofajlar yoluyla alyuvarlardan gelen demirin geri dönüştürülmesiyle sağlanır (Yang ve ark. 2016).

Beyindeki Demir Homeostazi

Beyinde demir; oksijen taşınması, DNA sentezi, mitokondriyal solunum, miyelin sentezi, nörotransmitter sentezi ve metabolizması dahil olmak üzere birçok temel biyolojik süreçte rol oynar (Bandmann ve ark. 2015). Normal fizyolojik beyin fonksiyonunu sürdürmek için demir homeostazına ihtiyaç vardır (Barnham ve Bush, 2008). Homeostatik mekanizmalar, hücresel bölmeler arasında mevcut demir konsantrasyonlarının dengesini koruyarak ve yüksek serbest demirin neden olduğu toksik etkileri önleyerek hücre işlevi için gerekli koşulları sağlamaktadır (Hentze ve ark. 2010). Fakat demir homeostazında dengenin bozulması çeşitli mekanizmalar yoluyla nörotoksositeye neden olmaktadır. Demir konsantrasyonu, depolama proteinlerinin veya diğer hücresel moleküllerin demir tutma kapasitesini aştığında, demir havuzundaki kararsız demir konsantrasyonu artabilmektedir. Bu da oksidatif hasara ve hücre ölümüne yol açabilmektedir (Atasever Arslan ve ark. 2021). Ancak sağlıklı yaşlanmada bu durumun önüne geçmek için çeşitli beyin bölgelerinde ve hücre tiplerinde seçici demir birikimi meydana gelmektedir (Zecca ve ark. 2001)

Yaşlanma süreçleri demir homeostatik sistemini değişimlere neden olabilmekte ve depolama proteinleri veya diğer moleküller tarafından verimli şekilde şelatlanamayan fazla miktarda demire yol açabilmektedir. Yaşlanmayla birlikte artan toplam demir konsantrasyonu; artmış kan-beyin bariyeri geçirgenliği, iltihaplanma, beyindeki demirin yeniden dağılımı ve demir homeostazındaki değişiklikler gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanıyor olabilmektedir (Başol ve ark. 2007). Nöronlarda demir birikimi apoptotik hasara ve demire özgü apoptotik olmayan hücre ölümü ferroptozaya yol açabilmektedir (Dixon ve ark. 2012). Glial demir birikimi ayrıca inflamatuvar yanıtı indükleyebilmekte ve nöroinflamasyon-nörodejenerasyon döngüsü ile sonuçlanabilmektedir (Xu ve ark. 2012).

Demir ve Parkinson Hastalığı

Sağlıklı yaşlanmada artan serbest demir, demire duyarlı protein 1/2 (IRP 1/2) yönettiği depolama ve atılım süreçleri ile dengede tutulmaktadır (Tunç, 2008). Ferritin ve amiloid prekürsör proteini (APP) ekspresyonu artış göstererek, ferritinle demir depolanırken APP ile demir atılımı gerçekleştirilir. Bunun yanında transferrin reseptörü 1 ve iki değerlikli metal taşıyıcı 1 (DMT1) görevlerini yerine getirerek emilimi gerçekleştirir. APP ile demir uzaklaştırılması Tau proteini gerektirir. Tau proteini APP'yi aktive ederek, ferroportin ve seruloplazmin (CP) ile beraber demir atılımı gerçekleştirmiş olurlar (Abdel ve ark. 2015).

Parkinson hastalığında ise IRP1/2 gerekli aktivitesini yerine getiremez. IRP işlevini yerine getirmediği için ferritin, APP ve DMT1 de işlevlerini gerçekleştiremez. Dolayısıyla demir depolanması, taşınması ve emilimi gerçekleşemez. Bu durum substantia nigra nöronlarında serbest demir miktarının artışına neden olur. Bunların yanında Tau proteini eksikliği de görülür. Tau proteini eksikliği, APP'nin membran trafiğinde bozulmaya ve demir iletimi-boşaltımının düşük seviyelerde yapılmasına neden olur (Zhang ve ark. 2011; Abdel ve ark. 2015). Ayrıca Parkinson hastalığında CP aktivitesinde ciddi azalma söz konusudur ve bu durum da yine demir atılımının yeterli seviyede olmaması ile ilişkilidir. Sonuç olarak demir birikimine neden olmaktadır. Takiben artan ROT miktarı hücresel oksidatif strese yol açmaktadır ve Parkinson hastalığı için risk teşkil etmektedir (Abdel ve ark. 2015).

Parkinson hastalarında substantia nigra, gliada, putamen ve globus pallidus nöronlarında demir artışı ve substantia nigra ferritin yüklü mikroglia hücrelerinin

fazla olduğu bilinmektedir. Bu fazlalık nöromelanin ve ferritin gibi komplekslerin demir tamponlama kapasitesini aşmakta ve nörotoksositeye neden olmaktadır (Zhang ve ark. 2011). Yapılan çalışmalar bu bölgelerdeki demir konsantrasyonlarının hastalık şiddeti ile artış gösterdiğini belirlemiştir. Bu bölgelerdeki demir birikiminin nedeni belirsiz olmakla beraber kan-beyin bariyerinin artmış geçirgenliği veya disfonksiyonu, artan proinflatuar durum, nöronlarda ve damarlarda laktoferrin reseptörlerinde artış, dopamin nöronlarında artan DMT1 ifadesi, transferrin-TfR2 ile değiştirilmiş demir taşınması ve bağlanması ile ilgili genlerdeki mutasyonlar olduğu düşünülmektedir (Guerreiro ve ark. 2006)

Demir ve Dopamin Oksidasyonu

Dopamin, ferrik demirin varlığında dopamin kinonlarını üretmek için oksidasyona uğramaktadır. Nörotoksik etki ile dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna neden olmaktadır. Dopamin oksidasyonu demir elementi dışında bakır ve manganez ile de yönetilebilmektedir. Bunların dışında oksijen ve inorganik reaktifler de dopamin için yönetici faktörlerdir (Abeliovich ve Gitle, 2016). Demir ile kolaylaştırılmış dopamin oksidasyonu mitokondriyal fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir. Bu fonksiyonlar arasında kompleks I ve III bulunmaktadır. Bu bozulma sonucu ATP sentezinde de aksamalar gerçekleşmekte ve akut hücre ölümleri olabilmektedir. Aynı zamanda dopamin oksidasyonu, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile oluşan ROT üretimine ve oksidatif strese katkıda bulunur. Ek olarak demir kaynaklı dopamin oksidasyonu; lipid peroksidasyonuna ve DNA/protein bozulmalarına yol açabilmektedir (Abeyawardhane ve Lucas, 2019).

Çinko (Zn)

Kararlı katyon özelliği dolayısıyla redoks reaksiyonlarına katılmayan çinko, demirden sonra insan vücudunda en bol bulunan ikinci eser elementtir (Kahraman, 2011). Yetişkin insan vücudu yaklaşık olarak 2,6 g çinko içerir. Çinkonun yaklaşık %60'ı iskelet kasında, %30'u kemikte, %5'i karaciğer ve ciltte, kalan %2-3'ü diğer dokularda depolanır. Sağlıklı bireylerde plazma veya serum çinko seviyeleri 12 ile 16 µM arasında değişir (Wessells ve ark. 2010). Çinko, canlı için önem arz eden çeşitli yapısal ve işlevsel reaksiyonlarda görev almaktadır (Fukada ve ark. 2011; Hara ve ark. 2017).

İnsan çinko homeostazı için ana düzenleyici mekanizmalar, ince bağırsak bölümlerinden duodenum ve jejunumdan emilim ve dışkı ile atılımdır (King ve ark. 2001; Wang ve ark. 2001). İnsan vücudunda çinko depolanmadığı için günlük olarak diyetle alınması zorunludur (Gibson ve ark. 2016).

Hücrel çinko havuzu proteinlere bağlanan, veziküllerde depolanan ve sitoplazmik serbest çinkodan oluşmaktadır. Veziküllerde depolanan çinko, sadece küçük molekül ligandlar ile kompleks oluşturur. Bu çinko türü ya hücre içinden geçerek yeniden dağıtmakta ya da sinyal molekülü olarak görev yapmaktadır. Serbest çinko ise ya çinko taşıyıcı proteinler (ZIP ve ZnT) aracılığıyla veziküllere tutulmakta ya da metalotiyonin proteinlerine bağlanmaktadır. Sitoplazmik serbest çinko konsantrasyonu sıkı şekilde düzenlenmekte ve çok düşük seviyelerde tutulmaktadır (Colvin ve ark. 2010). Metalotiyonin, hücrelere absorbe edilen çinkoyu bağlayarak enterosit çinko homeostazının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Hinskens ve ark. 2000).

Beyindeki Çinko Homeostazi

Çinko elementi, beyinde metaloproteinlere veya enzimlere bağlı olarak beyinde hipokampus, amigdala, serebral korteks, talamusta bulunmaktadır. Toplam çinkonun yaklaşık %10'u ise, glutamaterjik uyarıcı nöronların presinaptik veziküllerinde serbest çinko iyonları (Zn^{+2}) olarak depolanmaktadır. Nöronal uyarım sırasında şelatlanabilmekte ve glutamat ile veziküllerden sinaptik boşluklara salgılanmaktadır. Sinaptik esneklik, hafıza ve bilgi işleme için gerekli olan salgılanan çinko, NMDA-tipi glutamat reseptörlerine, amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA)-tipi glutamat reseptörlerine, GABA reseptörlerine ve glisin reseptörlerine bağlanarak beyinin genel uyarılabilirliğini düzenlemektedir (Sensi ve ark. 2011).

Salgılanan Zn^{+2} 'nin nöromodülatör görevinin yanı sıra nöral inhibisyona neden olduğu da gösterilmiştir. Çinko, sinaptik boşluklarda yayılarak komşu sinapsların aktivitesini modüle edebilmekte ve lateral inhibisyona neden olabilmektedir (Wang ve ark. 2011).

Çinko ve Parkinson Hastalığı

Çinkonun hem fazlalığı hem de eksikliği Parkinson hastalığı için etkili bir durumdur. Parkinson hastalarının plazmasında ve beyin omurilik sıvısında (BOS) bulunan çinko seviyelerinin değişikliği çeşitli şekillerde araştırılmıştır (Zhao ve ark. 2013). Parkinson hastalığı ile ilişkili dopaminerjik nörodejenerasyonda fazla miktarda Zn^{+2} iyonunun bulunduğu belirlenmiştir. Çinko maruziyeti Parkinson için risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve ölüm sonrası çalışmalarda hastaların substantia nigrasında aşırı çinko birikimi olduğu gözlemlenmiştir. Substantia nigradaki bu Zn^{+2} birikimin nedeni tam olarak anlaşılmamakla beraber, muhtemelen Zn^{+2} 'yi uzaklaştıracak mekanizmalarda fonksiyon kaybı olduğu düşünülmektedir (Genoud ve ark. 2017).

Endojen kaynaklı Zn^{+2} 'nin de Parkinson üzerinde önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Hücre içi Zn^{+2} iyonu, antioksidan enzimlerin aktivitesini ve sinyal yollarını etkileyerek oksidatif strese karşı korunmada etkilidir. Ancak yüksek miktarda Zn^{+2} varlığı hücre içi oksidatif stresi ve sinyal iletiminde sinaptik işlev bozukluğunu tetiklemektedir (Sikora Ouagazzal, 2021).

Çinko fazlalığının yanı sıra yapılan meta analiz çalışmaları, sağlıklı kontrollere kıyasla Parkinson hastalarının serum, plazma ve BOS'taki çinko seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermiştir (Adani ve ark. 2020). Düşük seviyelerde bulunan çinko ve Parkinson arasındaki ilişki, çinkonun antioksidan rolü ile açıklanabilmektedir. Çünkü bu element, oksidatif strese ve inflamasyona dirençte görevli süperoksit dismutaz, metalotiyoninler, interlökinler gibi enzim ve proteinler için gereklidir (Marreiro ve ark. 2017)

Ek olarak, Parkinson hastalığının en yaygın genetik nedenlerinden biri PARK2 genidir. Çinko eksikliğinin, çinko bağlama alanlarına sahip olan PARK2 proteininde işlev bozukluğuna yol açtığı belirlenmiştir. Çinko eksikliği durumunda protein üç boyutlu yapısında konformasyonel değişiklikler ve dolayısıyla fonksiyon kaybı görülmektedir (Hristova ve ark. 2009)

SONUÇ

Eser elementler, insan sağlığı ve sağlığın devamı için büyük önem arz etmektedir. Çeşitli fizyolojik fonksiyonlar için varlıkları elzem olmasının yanı sıra, yüksek seviyelerde ise toksik özellik göstermektedirler. Bu sebeple sağlığın devamı için homeostazları kritik öneme sahiptir.

Homeostazın sağlanmasında temel görevli mekanizma emilim ve atılımdır. Bakır ve çinko elementleri incelendiğinde, emilimden sonra bu elementler ya dönüştürülerek vücuda geri kazandırılmakta ya da vücuttan atılmaktadır. Demir ise, atılım mekanizması bulunmadığı dolayısıyla dönüştürülerek çeşitli fizyolojik yollarda tekrar kullanılmaktadır.

Cu, Fe ve Zn elementleri; oksijen taşınması, DNA sentezi, mitokondriyal solunum, miyelin sentezi, nörotransmitter sentezi ve metabolizması, nöronal uyarılarda gibi birçok temel biyolojik süreçte rol oynamaktadır. Fakat yaşlanmaya bağlı bozulan beyin homeostazları çeşitli nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir. Bu hastalıklardan biri de Parkinson hastalığıdır. Günümüzde Parkinson hastalığının nedeni henüz net olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, eser metal elementlerin homeostazlarının bozulması ile toksik özellik göstermeleri Parkinson hastalığının nedenleri arasında olduğu bilinmektedir.

Parkinson hastalığının oluşum yollarını nasıl etkiledikleri henüz aydınlatılmayan bu elementler ile ilgili yapılan çalışmaların artırılması hastalığın oluşumunun ve tedavi yöntemlerin geliştirilmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Moneim, A. M., Al-Kahtani, M. A., El-Kersh, M. A., Al-Omair, M. A. (2015). Free radical-scavenging, anti-inflammatory/anti-fibrotic and hepatoprotective actions of taurine and silymarin against CCl₄ induced rat liver damage. *PLoS One*, 10(12):e0144509. doi: 10.1371/journal.pone.0144509.
- Abeliovich, A., Gitler, A. D. (2016). Defects in trafficking bridge Parkinson's disease pathology and genetics. *Nature*, 539(7628), 207–216. doi: 10.1038/nature20414.
- Abeyawardhane, D. L., Lucas, H. R. (2019). Iron redox chemistry and implications in the Parkinson's Disease brain. *Oxid Med Cell Longev*, 4609702. doi: 10.1155/2019/4609702.
- Adalı, A., Yirün, A., Kocer Gumusel, B., Erkekoğlu, P. (2019). The possible effects of chemical agents on the development of Alzheimer's disease. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 8(3), 214-224. doi. 10.5336/pharmsci.2019-65605
- Adani, G., Filippini, T., Michalke, B., Vinceti, M. (2020). Selenium and other trace elements in the etiology of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Neuroepidemiology*, 54(1), 1-23. doi: 10.1159/000502357.
- Aslan, S. N., Karahalil, B. (2019). Oksidatif stres ve Parkinson hastalığı. *Ankara Ecz. Fak. Derg*, 43(1): 94-116. doi: 10.33483/jfpau.519964.
- Atasever Arslan, B., Arslan, E. F., Satici, I., Yanik, A., Kusoglu Gultekin, S. (2021). Protective effects of Folic acid and Vitamin C against iron overload at the in

- vitro blood-brain barrier. *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*, 4(3), 353-359. doi: 10.38001/ijlsb.886008
- Bandmann, O., Weiss, K. H., Kaler, S. G. (2015). Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*, 14(1), 103-113. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
- Barnham, K. J., Bush, A. I. (2008). Metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Curr Opin Chem Biol*, 12, 222–228. doi: 10.1016/j.cbpa.2008.02.019.
- Başol, G., Barutçuoğlu, B., Bozdemir, A. E. (2007). Demir homeostazının yeni düzenleyicisi hepsidin. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 5(3), 117-125.
- Belaidi, A. A., Bush, A. I. (2015). Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. *J Neurochem*, 1, 179-197. doi:10.1111/jnc.13425
- Blesa, J., Trigo-Damas, I., Quiroga-Varela, A., Jackson-Lewis, V. R. (2015). Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat*, 9, 91. doi: 10.3389/fnana.2015.00091
- Bisaglia, M., Bubacco, L. (2020). Copper ions and Parkinson's disease: Why is homeostasis so relevant? *Biomolecules*, 10(2), 195. doi:10.3390/biom10020195.
- Bisaglia, M., Filograna, R., Beltramini, M., Bubacco, L. (2014). Are dopamine derivatives implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease? *Ageing Res Rev*, 13, 107-114. doi: 10.1016/j.arr.2013.12.009.
- Cabrera, A., Alonzo, E., Sauble, E., Chu, Y. L., Nguyen, D., Linder, M. C., Sato, D. S., Mason, A. Z. (2008). Copper binding components of blood plasma and organs, and their responses to influx of large doses of ⁶⁵Cu, in the mouse. *Biomaterials*, 21(5), 525-43. doi: 10.1007/s10534-008-9139-6.
- Colvin, R. A., Holmes, W. R., Fontaine, C. P., Maret, W. (2010). Cytosolic zinc buffering and muffling: their role in intracellular zinc homeostasis. *Metallomics*, 2(5), 306–317. doi: 10.1039/b926662c.
- Członkowska, A., Litwin, T., Dusek, P., Ferenci, P., Lutsenko, S., Medici, V., Rybakowski, J. K., Weiss, K. H., Schilsky, M. L. (2018). Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 6, 4(1), 21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3.
- Davies, K. M., Bohic, S., Carmona, A., Ortega, R., Cottam, V., Hare, D. J., Finberg, J. P., Reyes, S., Halliday, G. M., Mercer, J. F., Double, K. L. (2014). Copper pathology in vulnerable brain regions in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 35(4), 858-66. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.034.
- De Lazzari, F., Bubacco, L., Whitworth, A. J., Bisaglia, M. (2018). Superoxide Radical Dismutation as New Therapeutic Strategy in Parkinson's Disease. *Aging Dis*, 9(4), 716-728. doi: 10.14336/AD.2017.1018.
- Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., Patel, D. N., Bauer, A. J., Cantley, A. M., Yang, W. S., Morrison, B., Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 149(5), 1060-1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- Fukada, T., Yamasaki, S., Nishida, K., Murakami, M., Hirano, T. (2011). Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. *J Biol Inorg Chem*, 16(7), 1123-34. doi: 10.1007/s00775-011-0797-4.
- Gao, H. M., Hong, J. S. (2008). Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends in Immunology*, 29(8), 357-365. doi: 10.1016/j.it.2008.05.002.

- Genoud, S., Roberts, B. R., Gunn, A. P., Halliday, G. M., Lewis, S. J. G., Ball, H. J., Hare, D. J., Double, K. L. (2017). Subcellular compartmentalisation of copper, iron, manganese, and zinc in the Parkinson's disease brain. *Metallomics*, 9(10), 1447-1455. doi: 10.1039/c7mt00244k.
- Gibson, R.S., King, J.C., Lowe, N. (2016). A review of dietary zinc recommendations. *Food Nutr Bull*, 37(4), 443-460. doi: 10.1177/0379572116652252.
- Guerreiro, R. J., Bras, J. M., Santana, I., Janeiro, C., Santiago, B., Morgadinho, A. S., Ribeiro, M. H., Hardy, J., Singleton, A., Oliveira, C. (2006). Association of HFE common mutations with Parkinson's disease, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a Portuguese cohort. *BMC Neurol*, 6, 24. doi: 10.1186/1471-2377-6-24.
- Guindi, M. (2019). Wilson disease. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 36(6), 415-422. doi.org/10.1053/j.semdp.2019.07.008.
- Hara, T., Takeda, T. A., Takagishi, T., Fukue, K., Kambe, T., Fukada, T. (2017). Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci*, 67(2), 283-301. doi: 10.1007/s12576-017-0521-4.
- Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., Galy, B., Camaschella, C. (2010). Two to tango: Regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*, 142(1), 24-38.
- Hinskens, B., Philcox, J. C., Coyle, P., Rofe, A. M. (2000). Increased zinc absorption but not secretion in the small intestine of metallothionein-null mice. *Biological Trace Element Research*, 78, 231-40. doi: 10.1385/BTER:78:1-3:231.
- Hristova, V. A., Beasley, S. A., Rylett, R. J., Shaw, G. S. (2009). Identification of a novel Zn²⁺-binding domain in the autosomal recessive juvenile Parkinson-related E3 ligase parkin. *J Biol Chem*, 284(22), 14978-86. doi: 10.1074/jbc.M808700200.
- Kahraman, Ö. (2011). Süt ve süt ürünlerinin çinko ile zenginleştirilmesine ilişkin yaklaşımlar. *Gıda*, 36 (4), 241-248.
- Kalia, L. V., Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, 386(9996), 896-912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- King, J. C., Shames, D. M., Lowe, N. M., Woodhouse, L. R., Sutherland, B., Abrams, S. A., Turnlund, J. R., Jackson, M. J. (2001). Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *Am J Clin Nutr*, 74(1), 116-124. doi: 10.1093/ajcn/74.1.116.
- Kim, M. J., Oh, S. B., Kim, J., Kim, K., Ryu, H. S., Kim, M. S., Ayton, S., Bush, A. I., Lee, J. Y., Chung, S. J. (2018). Association of metals with the risk and clinical characteristics of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 55, 117-121. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.05.022
- Marreiro, D. N., Cruz, K. J. C., Morais, J. B. S., Beserra, J. B., Severo, J. S., Oliveira, A. R. S. (2017). Zinc and oxidative stress: current mechanisms. *Antioxidants (Basel)*, 6(2), 24. doi: 10.3390/antiox6020024.
- McGee, T. P., Houston, C. M., Brickley, S. G. (2013). Copper block of extrasynaptic GABA_A receptors in the mature cerebellum and striatum. *J Neurosci*, 33(33), 13431-5. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1908-13.2013
- Nargund, S., Qiu, J., Goudar, C. T. (2015). Elucidating the role of copper in CHO cell energy metabolism using (13)C metabolic flux analysis. *Biotechnol Prog*, 31(5), 1179-86. doi: 10.1002/btpr.2131.

- Nevitt, T., Ohrvik, H., Thiele, D. J. (2012). Charting the travels of copper in eukaryotes from yeast to mammals. *Biochim Biophys Acta*, 1823, 1580–1593. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.02.011.
- Özbolat, G., Tuli, A. (2016). Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 25(4), 502-521. doi:10.17827/aktd.253562.
- Sensi, S. L., Paoletti, P., Koh, J. Y., Aizenman, E., Bush, A. I., Hershfinkel, M. (2011). The neurophysiology and pathology of brain zinc. *J Neurosci*, 31(45), 16076-85. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3454-11.2011.
- Sikora, J., Ouagazzal, A. M. (2021). Synaptic zinc: an emerging player in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 22(9), 4724. doi: 10.3390/ijms22094724.
- Tunç, B. (2008). Çocuklarda demir eksikliği anemisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*, 2(2), 43-57.
- Tunçel, F. C., Atasever Arslan, B. (2019). Parkinson hastalığında alfa sinüklein fibrillerinin aksonal transportu. *The Journal Of Neurobehavioral Sciences*, 6(1), 62-66. doi: 10.5455/JNBS.1530369473
- Wessells, K. R., Jorgensen, J. M. Hess, S. Y., Woodhouse, L. R., Peerson, J. M., Brown, K. H. (2010). Plasma zinc concentration responds rapidly to the initiation and discontinuation of short-term zinc supplementation in healthy men. *The Journal of Nutrition*, 140, 12, 2128–2133, <https://doi.org/10.3945/jn.110.122812>
- Xu, J., Jia, Z., Knutson, M. D., Leeuwenburgh, C. (2012). Impaired iron status in aging research. *Int J Mol Sci*, 13(2), 2368-86. doi: 10.3390/ijms13022368.
- Wang, X., Sommer, F. T., Hirsch, J. A. (2011). Inhibitory circuits for visual processing in thalamus. *Curr Opin Neurobiol*, 21 (5), 726-33. doi: 10.1016/j.conb.2011.06.004
- Wallace, D. F. (2016). The regulation of iron absorption and homeostasis. *Clin Biochem Rev*, 37(2), 51-62.
- Yang, W., Nagasawa, K., Münch, C., Xu, Y., Satterstrom, K., Jeong, S., Hayes, S. D., Jedrychowski, M. P., Vyas, F. S., Zaganjor, E., Guarani, V., Ringel, A. E., Gygi, S. P., Harper, J. W., Haigis, M. C. (2016). Mitochondrial sirtuin network reveals dynamic SIRT3-dependent deacetylation in response to membrane depolarization. *Cell*, 167(4), 985-1000. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.016.
- Zecca, L., Bellei, C., Costi, P., Albertini, A., Monzani, E., Casella, L., Gallorini, M., Bergamaschi, L., Moscatelli, A., Turro, N. J., Eisner, M., Crippa, P. R., Ito, S., Wakamatsu, K., Bush, W. D., Ward, W. C., Simon, J. D., Zucca, F. A. (2008). New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105 (45): 17567-72. doi: 10.1073/pnas.0808768105.
- Zhang, W., Phillips, K., Wielgus, A. R., Liu, J., Albertini, A., Zucca, F. A., Faust, R., Qian, S. Y., Miller, D. S., Chignell, C. F., Wilson, B., Jackson-Lewis, V., Przedborski, S., Joset, D., Loike, J., Hong, J. S., Sulzer, D., Zecca, L. (2011). Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: Implications for progression of Parkinson's disease. *Neurotox Res*, 19(1), 63–72. doi: 10.1007/s12640-009-9140-z
- Zhao, H. W., Lin, J., Wang, X. B., Cheng, X., Wang, J. Y., Hu, B. L., Zhang, Y., Zhang, X., Zhu, J. H. (2013). Assessing plasma levels of selenium, copper, iron and zinc in patients of Parkinson's disease. *PLoS One*, 8(12), e83060. doi: 10.1371/journal.pone.0083060