

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

НАКОПЛЕНИЕ АГРЕГИРОВАННОГО АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА В СТРУКТУРАХ НЕРВНОЙ ТКАНИ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

РЕЗЮМЕ

**Сальков В.Н.,
Воронков Д.Н.**

ФГБНУ «Научный центр неврологии»
(125367, г. Москва,
Волоколамское шоссе, 80, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Сальков Владимир Николаевич,
e-mail: vla-salkov@yandex.ru

Представлен критический анализ литературы о строении и свойствах альфа-синуклеина в физиологических условиях и в условиях патологии, когда изменяется конформация этого белка, что способствует его агрегации и изменению особенностей локализации в структурах головного мозга при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, множественная системная атрофия и болезнь Альцгеймера.

Показано, что токсическое действие конформационно изменённого альфа-синуклеина может опосредованно влиять на функции нейронов вследствие его взаимодействия с клетками нейроглии, в первую очередь с микроглией и астроцитами, а также может модулировать агрегацию и экспрессию других белков, функционально значимых для развития нейродегенерации. Дальнейшее исследование механизмов взаимодействия конформационно изменённого альфа-синуклеина с другими белками и уточнение взаимосвязи между его накоплением в структурах головного мозга и дисфункцией нейронов остаются актуальными для современной неврологии.

Поиск литературы проводился в базах данных «PubMed» и «eLIBRARY».

Ключевые слова: конформации альфа-синуклеина, нейроны, нейроглия, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, множественная системная атрофия, болезнь Альцгеймера

Статья поступила: 13.03.2023

Статья принята: 16.11.2023

Статья опубликована: 29.12.2023

Для цитирования: Сальков В.Н., Воронков Д.Н. Накопление агрегированного альфа-синуклеина в структурах нервной ткани при нейродегенеративных заболеваниях. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 153-161. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.14

ACCUMULATION OF AGGREGATED ALPHA-SYNUCLEIN IN NEURAL TISSUE STRUCTURES IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

**Salkov V.N.
Voronkov D.N.**

Research Center of Neurology
(Volokolamskoye highway 80,
Moscow 125367, Russian Federation)

Corresponding author:
Vladimir N. Salkov,
e-mail: vla-salkov@yandex.ru

ABSTRACT

A critical analysis of the literature on the structure and properties of alpha-synuclein under physiological and pathological conditions is presented, when the conformation of this protein changes, which contributes to its aggregation and changes in localization features in brain structures in such neurodegenerative diseases as Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, multiple systemic atrophy and Alzheimer's disease. It has been shown that the toxic effect of conformationally altered alpha-synuclein can indirectly affect the functions of neurons due to its interaction with neuroglial cells, primarily microglia and astrocytes, and can also modulate the aggregation and expression of other proteins that are functionally important for the development of neurodegeneration.

Further study of the mechanisms of interaction of conformationally altered alpha-synuclein with other proteins and clarification of the relationship between its accumulation in brain structures and neuronal dysfunction remains relevant for modern neurology.

Literature search was carried out in the "PubMed" and "eLIBRARY" databases.

Key words: *conformations of alpha-synuclein, neurons, neuroglia, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, Alzheimer's disease*

Received: 13.03.2023
Accepted: 16.11.2023
Published: 29.12.2023

For citation: Salkov V.N. Voronkov D.N. Accumulation of aggregated alpha-synuclein in neural tissue structures in neurodegenerative diseases. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 153-161. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.14

ВВЕДЕНИЕ

Большинство нейродегенеративных заболеваний, связанных с пожилым возрастом, характеризуются морфохимическими признаками протеинопатий, т. е. патологии, сопровождающейся нарушением структуры определённых белков (альфа-синуклеина, тау-протеина, бета-амилоида и др.) и их метаболизма [1]. Наиболее распространёнными заболеваниями этой группы являются болезни Паркинсона (БП) и Альцгеймера (БА) [2]. В их основе лежат протеинопатии, связанные с нарушением агрегации альфа-синуклеина – белка, который накапливается в структурах головного мозга [3]. В экспериментах на лабораторных животных и исследованиях на аутопсийном материале головного мозга при упомянутых нозологических формах альфа-синуклеинопатий определены особенности изменений структуры этого белка [4], но особенности его накопления в нервной ткани при этих и других формах альфа-синуклеинопатий изучены недостаточно полно.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Охарактеризовать особенности накопления агрегированного альфа-синуклеина в структурах нервной ткани при нейродегенеративных заболеваниях на основе анализа литературных источников.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА И ЕГО БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Альфа-синуклеин – это небольшой белок (молекулярная масса не более 40 килодальтон), который синтезируется в основном в цитоплазме и пресинаптических терминалях нейронов центральной нервной системы человека и позвоночных животных [5]. В структуре этого белка различают гидрофобный центральный домен, известный как неамилоидный компонент, и два концевых участка: один из них – N-терминаль, которая проявляет амфипатические свойства и взаимодействует с клеточными мембранами, а другой участок – отрицательно заряженный C-терминаль, которая содержит несколько сайтов фосфорилирования [6]. Неамилоидный компонент накапливается в высоких концентрациях в сенильных бляшках при БА [7], N-терминаль обладает способностью подвергаться большинству известных мутаций, связанных с БП – A53T, A30P и E46K, G51D и H50Q [8], а фосфорилирование (по серину) сайта-129 C-терминали обуславливает нарушение полимеризации и агрегации альфа-синуклеина с последующим формированием внутриклеточных включений в структурах головного мозга, что характерно как для БП, так и для других альфа-синуклеинопатий (деменции с тельцами Леви (ДТЛ), множественной системной атрофии (МСА), и др.) [9]. По сравнению с другими синуклеинами, имеющими сходную с альфа-синуклеином структуру, он демон-

стрирует значительный уровень экспрессии в структурах головного мозга (по сравнению с гамма-синуклеином) и способен к агрегации (по сравнению с бета-синуклеином, в структуре которого не представлен неамилоидный компонент) [10].

Для альфа-синуклеина характерно структурное разнообразие. Так, если в физиологических условиях он располагается в клетках в состоянии мономера (нетоксичного низкомолекулярного полипептида, способного к реакции полимеризации), то при упомянутых выше нейродегенеративных заболеваниях его структура изменяется, что способствует его самоорганизации вначале в олигомеры (димеры, тримеры, тетрамеры), которые состоят из единичных мономеров, а позже, путём преобразования всего ранее неструктурированного полипептида или его части, – в чётко определённые, богатые β-листами вторичные структуры (нерастворимые нити или фибриллы) [11], проникновению в другие нейроны, «рекрутированию» в них эндогенного альфа-синуклеина и образованию новых нерастворимых агрегатов [12]. В связи со способностью патологических форм альфа-синуклеина передаваться от нейрона к нейрону, альфа-синуклеинопатии нередко соотносят с прионными заболеваниями [13] и предполагают, что по аналогии с прионными заболеваниями, которые вызываются разными штаммами прионов, отличающихся по биохимическим характеристикам (способности к расщеплению протеиназой К, возможности гликозилирования и др.), различные альфа-синуклеинопатии также могут быть связаны с различными «штаммами» патологического альфа-синуклеина [14]. В качестве доказательства приводят наблюдение, согласно которому патологический процесс в лимбической области коры головного мозга, как и в других её областях, при ДТЛ развивается значительно быстрее, чем при БП [15], а это, как предполагают, может быть связано с тем, что эти заболевания вызываются разными «штаммами» альфа-синуклеина [6]. Вместе с тем подобное доказательство не является убедительным, в связи с тем, что к настоящему времени не продемонстрировано биохимических различий между типами альфа-синуклеина, которые накапливаются в структурах коры головного мозга при БП и ДТЛ. Более значимым аргументом в пользу «прионной гипотезы» представляется тот факт, что альфа-синуклеин дикого типа в аминокислотном остатке 46 содержит глутамат, а в случаях наследственных форм БП – лизин [16]. Изменения этого остатка вполне достаточно, чтобы альфа-синуклеин, накапливающийся при наследственных формах БП, не принимал любую из конформаций, которую имеют протофибриллы альфа-синуклеина при МСА.

Альфа-синуклеин в физиологических условиях находится в клетке в мембраносвязанном и растворимом стабильном состоянии; последнее обнаружили, исследуя протеины в эритроцитах человека при помощи аналитического центрифугирования [17, 18]. В клетках альфа-синуклеин связывается с липидными мембранными структурами, такими как липосомы, липидные капли и липидные рафты, что требует присутствия окисленных липидов [19], таких как фосфатидилсерин

или фосфатидилинозитол, и предполагает взаимодействие мембраны с лизинами, обнаруженными в структуре этого белка. Связывание с отрицательно заряженными липидными мембранными структурами обуславливает приобретение альфа-синуклеином спиралевидной конформации [20]. Предполагается, что альфа-синуклеин такой формы присутствует в клетках в виде двух вариантов: одиночной удлинённой α -спирали и разорванной α -спирали, представленной двумя антипараллельными не взаимодействующими спиралями [21]. Методами молекулярного моделирования было показано, что формированию удлинённой α -спирали способствует взаимодействие альфа-синуклеина с мембранными структурами большого диаметра (~100 нанометров и более), а его взаимодействие с мембранными структурами меньшего диаметра способствует формированию разорванной α -спирали [22]. Указанные спиралевидные формы характерны для нативного альфа-синуклеина в физиологических условиях, тогда как при патологических состояниях он принимает форму β -листа. Такая конформация альфа-синуклеина связана с процессами агрегации этого белка, образованием фибрилл и отложением их в тельцах Леви, которые при БП формируются в нейронах чёрного вещества головного мозга [23]. Конформацию альфа-синуклеина в виде β -листа считают нейротоксичной, но точный генез этой формы остаётся невыясненным [24].

ТОКСИЧНОСТЬ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА И ЕЁ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ДИСФУНКЦИЕЙ НЕЙРОНОВ

Экспериментальным методом было установлено, что альфа-синуклеин, фосфорилированный по серину (α -Syn-p129), высокотоксичен независимо от размера его агрегатов, накапливающихся в нервных клетках и нейропиле [25]. В связи с этим было показано, что если взрослым бабуинам стереотаксически в структуры скорлупы головного мозга вводили как единичные олигомеры α -Syn-p129, так и более крупные его агрегаты (фибриллы), полученные от пациентов с БП, которые в свою очередь выделяли из телец Леви аутопсийного мозга лиц с БП (программа донорства мозга Банка мозга «GIE NeuroCEB»), то через 2 года у подопытных животных независимо от размера вводимых им фракций альфа-синуклеина в компактной части чёрного вещества головного мозга развивалась нейродегенерация, приводившая к гибели не только дофаминовых, но и других нейронов. Цитотоксичность альфа-синуклеина может быть обусловлена его способностью связываться с мембранами большой кривизны [26], которая является общим свойством для амфипатических α -спиралей и объясняется тем, что по сравнению с уплощёнными мембранами мембраны большой кривизны обеспечивают более высокую плотность сайтам связывания белков спиралевидной формы при взаимодействии с липидными мембранными структурами [27]. Кроме того, предполагают, что при патологии альфа-синуклеин, воздействуя

на мембраны митохондрий, может вызывать их фрагментацию [28]. При этом, связываясь преимущественно с внутренней митохондриальной мембраной, он может взаимодействовать с комплексом I, что снижает митохондриальную активность и усиливает аутофагию (митофагию) этих структур [29].

Нейротоксичность α -Syn-p129 проявляется и в том, что он способен индуцировать приток в клетку ионов кальция как напрямую, за счёт образования порообразных кольцевых структур в плазматической мембране [30], так и опосредованно, за счёт активации потенциалзависимых кальциевых каналов N-типа [31], в результате чего концентрация ионов кальция в нейронах увеличивается, а клеточная мембрана нервной клетки деполяризуется, и это приводит к высвобождению нейротрансмиттеров.

Токсичность альфа-синуклеина может быть связана с потерей спиралевидной конформации этим белком [32]. Относительная устойчивость спиралевидности была продемонстрирована в эксперименте *in vitro*, в котором добавление небольших однослойных отрицательно заряженных липидных везикул не вызывало значительных конформационных изменений в нативном тетрамере альфа-синуклеина [17]. Вместе с тем воздействие ряда факторов, таких как генетические мутации, старение, воспалительный процесс, токсины окружающей среды, может способствовать тому, что он теряет упорядоченность своей структуры и в связи с этим утрачивает спиралевидность конформации, принимая форму недостаточно структурированного белка, т. е. β -листа [33]. Подобную конформацию альфа-синуклеин принимает при нейродегенеративных заболеваниях, развитие которых индуцируют окислительный стресс и накопление в нервной ткани оксида азота (II) [34]. Олигомеры альфа-синуклеина, образующиеся при окислительном стрессе, фосфорилируются, и в результате высвобождаются молекулы перекиси водорода [35]. Этот процесс происходит в присутствии ионов переходных металлов, проявляющих окислительно-восстановительные свойства: Fe (II), Cu (I) и др. Ионы металла, связываясь с молекулой альфа-синуклеина, образуют специфические кислородные мостики, которые дестабилизируются при изменении конформации альфа-синуклеина и его олигомеризации. При этом высвобождается анион супероксида, который впоследствии подвергается обратимому превращению в перекись водорода [36]. Нитрозирующий стресс, при котором образование активных форм азота превышает возможности их нейтрализации или элиминирования, приводит к формированию ковалентных связей между оксидом азота (II) и специфическими тиоловыми группами белков и может рассматриваться как вероятный механизм, способствующий NO-индуцированной неправильной агрегации различных белков, в том числе и альфа-синуклеина [37], что подтверждается выявлением нитрозилированного альфа-синуклеина в тельцах Леви, которые локализируются в структурах головного мозга при БП [38].

Однако взаимосвязь между накоплением высокотоксичного α -Syn-p129 в нейронах и их дисфункцией оста-

ётся невыясненной [39]. Количество нейронов в чёрном веществе головного мозга существенно уменьшается ещё до развития основных клинических симптомов БП или на ранних стадиях заболевания (от 50 % и до 90 %) [40], а это, согласно мнению исследователей, изучающих взаимосвязь между убылью нейронов и накоплением α -Syn-p129 в дофаминовых нейронах чёрного вещества при этой патологии, позволяет предположить, что его накопление в структурах головного мозга не столь значимо, как потеря нервных клеток [39]. В других образованиях нервной системы, например, энтеральной, клинические проявления паркинсонизма связаны не с гибелью нейронов, а с накоплением в нервной ткани α -Syn-p129 [41]. В то же время трансгенные мыши с высокой экспрессией альфа-синуклеина дикого типа обнаруживали нарушение поведенческих реакций, связанных с изменением обоняния, перистальтики кишечника и двигательной активности, но морфологических признаков нейродегенеративного процесса они не выявляли [42]. Более того, в аутопсийном материале среднего мозга пожилых людей, умерших от интеркуррентных заболеваний, находили морфологические признаки накопления альфа-синуклеина, но при жизни у этих людей неврологическую симптоматику не выявляли [43]. В связи с этим предполагается, что накопление агрегированного альфа-синуклеина в мозге неврологически здоровых лиц – это приспособительная реакция организма, а увеличение морфохимических показателей нейродегенеративного процесса в мозге пациентов с БП – это результат накопления токсичного α -Syn-p129.

Следовательно, несмотря на высокую токсичность α -Syn-p129, одного лишь избыточного накопления этого белка в нервной ткани явно недостаточно для развития нейродегенерации, и его фактическая роль в развитии этого процесса остаётся неопределённой.

Сведения о структурных характеристиках агрегированного альфа-синуклеина и о его нейротоксичности, изложенные выше, были получены в основном в экспериментальных исследованиях на животных. В связи с этим они не дают полного представления о морфологической основе и возможных механизмах патогенеза альфа-синуклеинопатий. В то же время эти сведения существенно расширяют и дополняют данные патоморфологических исследований, выполненные иммуногистохимическими методами на аутопсийном материале больных с альфа-синуклеинопатиями.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА И ЕГО НАКОПЛЕНИЕ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Локализация α -Syn-p129 при БП, рассматриваемой в качестве альфа-синуклеинопатии, обнаруживается не только в центральной (ЦНС), но и в периферической нервной системе [44], и в последней этот белок нередко начинает накапливаться раньше, чем в ЦНС [45]. Вероятно, этим можно объяснить при БП более раннее появление симптомов, указывающих на поражение перифери-

ческих отделов черепных нервов (гипосмия, снижение контрастности зрения и дискриминация цветов), симптомов дисфункции желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, и более позднее появление симптомов двигательных нарушений, которые относят к основным клиническим проявлениям заболевания [44].

Последовательность отложения α -Syn-p129 в разных отделах нервной системы, выявленная в патоморфологических исследованиях, легла в основу схемы клинико-морфологических стадий БП, которая учитывала вовлечение в патологический процесс как периферического, так и центрального отделов нервной системы и постулировала распространение патологических изменений от каудальных образований головного мозга к корковым формациям [46]. Кроме того, была предложена гипотеза «двойного удара», объясняющая прогрессирование БП с точки зрения соответствия последовательности стадий клинической картины заболевания обнаруженным морфологическим изменениям [47]. Согласно этой гипотезе, неизвестный нейротропный патоген (предположительно вирус) через обонятельный тракт и волокна блуждающего нерва, иннервирующие пищеварительную систему, может проникать в структуры головного мозга: в первом случае – в височную долю, во втором – в продолговатый мозг, мост и средний мозг. В последнем из образований, а именно в компактной части чёрного вещества, происходит вторичное накопление α -Syn-p129 в виде телец Леви, локализующихся как в цитоплазме нейронов, так и вне клеток, что приводит к гибели дофаминовых нейронов. Вначале α -Syn-p129 накапливается либо в обонятельных луковицах, либо в дорсальном двигательном ядре языкоглоточного и блуждающего нервов. Гипотеза была подтверждена перекрёстным анализом патологических изменений в образцах мозга лиц с БП, умерших от интеркуррентных заболеваний. Схема стадий БП и гипотеза «двойного удара», несмотря на популярность, неоднократно и обоснованно критиковались научным сообществом. Так, накопления α -Syn-p129 выявляли одновременно в различных образованиях головного мозга, что опровергало тем самым возможность распространения этого белка только в направлении от продолговатого мозга к структурам среднего и большого мозга [48]. Кроме того, концепция не объясняла наличие в повышенных количествах в плазме крови и ликворе пациентов с БП олигомерного альфа-синуклеина [49]. В итоге схема, позволяющая определять клинико-морфологические стадии БП, была поставлена под сомнение самим автором [50].

В настоящее время считают, что нарушение агрегации альфа-синуклеина, а впоследствии и его накопление, происходит одновременно в нескольких структурах центральной и периферической нервной системы уже на латентной стадии нейродегенеративного процесса [51]. Кроме того, при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии было установлено, что различные клинические варианты течения БП соответствуют вовлечению различных структур нервной системы в патологический процесс [52], а накопление

α -Syn-p129 в нервной ткани не всегда является причиной гибели дофаминовых нейронов при этом заболевании [53]. Вместе с тем накопление α -Syn-p129 может активировать микроглию, уровень активности которой соответствует степени нейротоксичности [54], и, кроме того, олигомерный альфа-синуклеин усиливает фагоцитарную функцию микроглии [55].

Следовательно, α -Syn-p129, накапливающийся в структурах головного мозга при БП, может, очевидно, оказывать такое же токсическое воздействие на дофаминовые нейроны чёрного вещества, как и другие патогенные факторы: ионы металлов, пестициды и др. [56].

НАКОПЛЕНИЕ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА ПРИ ДРУГИХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Клинически ДТЛ во многом сходна с деменцией при БП [57], и их различают при помощи «правила 1 года»: если деменция возникает на фоне БП не менее чем через 1 год после установления диагноза, то такой случай расценивают как «деменцию при болезни Паркинсона»; если деменция предшествует или возникает одновременно с появлением клинических симптомов паркинсонизма или она развивается в течение года после их появления, то в этом случае диагностируют ДТЛ. Оба заболевания характеризуются накоплением агрегированного альфа-синуклеина в виде телец Леви и нейритов Леви, которые в аутопсийном мозге лиц с БП выявляются лишь в структурах ствола мозга и лимбической системы, а при ДТЛ и деменции, развившейся на фоне БП, их обнаруживают и в неокортексе [58]. Методами позитронно-эмиссионной томографии и патоморфологии обнаружили, что корковая атрофия при ДТЛ была больше выражена, чем при деменции, развившейся на фоне БП [59]. При этом численность телец Леви в лимбической области, особенно в поле СА2 гиппокампа, и в височной области неокортекса была существенно больше при ДТЛ, чем при деменции, развившейся на фоне БП [60], а в последнем случае была значительно выше гибель дофаминовых нейронов в чёрном веществе головного мозга [61]. Кроме того, для ДТЛ характерна убыль дофаминовых нейронов в медиовентральном сегменте чёрного вещества, а для деменции при БП – в её дорсолатеральном сегменте.

Наряду с тем, что агрегированный альфа-синуклеин в структурах нервной ткани обнаруживали при БП и ДТЛ, его выявляли и при МСА [62], но, в отличие от БП и ДТЛ, отложения альфа-синуклеина при МСА накапливались в основном в цитоплазме и ядрах олигодендроцитов, а также они выявлялись в телах и отростках нейронов [63]. При исследовании аутопсийных образцов головного ($n = 14$) и спинного мозга ($n = 11$) больных МСА были обнаружены включения альфа-синуклеина в цитоплазму глиальных клеток в структурах двигательной области коры головного мозга, скорлупы, моста, продолговатого мозга и супрасегментарных центрах вегетативной нервной системы [64], а также в хвостатом

ядре, наружном паллидуме, чёрном веществе, голубом пятне и мозжечке [65]. Если учесть, что альфа-синуклеин при физиологических условиях не экспрессируется в олигодендроцитах в значимых количествах, то не понятно, каким образом его агрегированная форма накапливается в цитоплазме глиальных клеток при патологии [66]? При рассмотрении этого вопроса одни авторы считают, что на основе агрегированного альфа-синуклеина, который высвобождается из нейронов и затем захватывается соседними астроцитами, могут формироваться патологические включения в нейроглии [67], другие предполагают, что причиной накопления агрегатов альфа-синуклеина в олигодендроцитах является активация гена *SNCA* [66]. Кроме того, в экспериментах *in vivo* было продемонстрировано, что олигодендроциты могут интернализировать агрегированный альфа-синуклеин при введении его мышам [68].

БА в существенном количестве случаев (до 50 %) демонстрирует накопление агрегированного альфа-синуклеина в структурах головного мозга [69], преимущественно в амигдале [70], несмотря на то, что его накопление не считают характерным патоморфологическим признаком этого заболевания. Так, на аутопсийном мозге иммуногистохимическими методами тельца Леви обнаруживали при БА в 10 из 22 случаев [71] и выявляли их в телах, а не в отростках нейронов [72]. Предполагают, что альфа-синуклеин при БА напрямую взаимодействует с А β -пептидом и тау-протеином, а это способствует взаимной агрегации этих белков [73]. В то же время было показано, что введение лабораторным мышам зёрен тау-протеина и предварительно сформированных фибрилл, полученных из очищенного рекомбинантного альфа-синуклеина, в область гиппокампа и корковой пластинки, значительно увеличивает число тау-позитивных нейронов, но не влияет на число альфа-синуклеин-позитивных нейронов [74].

Следовательно, альфа-синуклеин способен модулировать агрегацию и экспрессию других белков, функционально значимых для развития нейродегенерации при БА, но влияние этих белков на агрегацию альфа-синуклеина к настоящему времени не доказано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к настоящему времени установлено, что альфа-синуклеин в физиологических условиях обнаруживается в цитоплазме нейронов и пресинаптических терминалях аксонов. При патологии он может изменять свою конформацию и приобретать нейротоксические свойства, которые реализуются вследствие его взаимодействия с элементами нейроглии, в первую очередь с микроглиальными клетками и астроцитами. Кроме того, он может модулировать экспрессию других нейрональных белков, функционально значимых при таких нейродегенеративных заболеваниях, как БП, ДТЛ, МСА и БА. Вместе с тем сведения о накоплении агрегированного альфа-синуклеина в структурах нервной ткани не позволяют в полной мере установить его роль в пато-

генезе этих заболеваний, но это представляется возможным при продолжении изучения механизмов его взаимодействия с другими белками и уточнении взаимосвязи между его накоплением в структурах головного мозга и дисфункцией нейронов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med.* 2021; 27(6): 954-963. doi: 10.1038/s41591-021-01382-x
- GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(1): 88-106. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4
- Trist BG, Hare DJ, Double KL. A proposed mechanism for neurodegeneration in movement disorders characterized by metal dyshomeostasis and oxidative stress. *Cell Chem Biol.* 2018; 25(7): 807-816. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.05.004
- Vaikath NN, Erskine D, Morris CM, Majbour NK, Vekrellis K, Li JY, et al. Heterogeneity in α -synuclein subtypes and their expression in cortical brain tissue lysates from Lewy body diseases and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019; 45(6): 597-608. doi: 10.1111/nan.12531
- Pineda A, Burre J. Modulating membrane binding of alpha-synuclein as a therapeutic strategy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114: 1223-1225. doi: 10.1073/pnas.1620159114
- Peng C, Gathagan RG, Lee VM-Y. Distinct α -synuclein strains and implications for heterogeneity among α -synucleinopathies. *Neurobiol Dis.* 2018; 109: 209-218. doi: 10.1016/j.nbd.2017.07.018
- Jellinger KA. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain. *J Neural Transm.* 2004; 111(10-11): 1219-1235. doi: 10.1007/s00702-004-0138-7
- Appel-Cresswell S, Vilarino-Guell C, Encarnacion M, Sherman H, Yu I, Shah B. Alpha-synuclein p.H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28(6): 811-813. doi: 10.1002/mds.25421
- Burre J, Sharma M, Südhof TC. Cell biology and pathophysiology of α -synuclein. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8: a024091. doi: 10.1101/cshperspect.a024091
- Allison JR, Rivers RC, Christodoulou JC, Vendruscolo M, Dobson CM. A relationship between the transient structure in the monomeric state and the aggregation propensities of α -synuclein and β -synuclein. *Biochemistry.* 2014; 53(46): 7170-7183. doi: 10.1021/bi5009326
- Breydo L, Wu JW, Uversky VN. α -Synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1822(2): 261-285. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.10.002
- Goedert M, Masuda-Suzukake M, Falcon B. Like prions: The propagation of aggregated tau and α -synuclein in neurodegeneration. *Brain.* 2017; 140(2): 266-278. doi: 10.1093/brain/aww230
- Lee SJ, Desplats P, Sigurdson C, Tsigelny I, Masliah E. Cell-to-cell transmission of non-prion protein aggregates. *Nat Rev Neurol.* 2010; 6(12): 702-706. doi: 10.1038/nrneuro.2010.145
- Guo JL, Covell DJ, Daniels JP, Iba M, Stieber A, Zhang B, et al. Distinct α -synuclein strains differentially promote tau inclusions in neurons. *Cell.* 2013; 154(1): 103-117. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.057
- Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: Convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14(9): 626-636. doi: 10.1038/nrn3549
- Ayers JI, Lee J, Monteiro O, Woerman AL, Lazar AA, Condello C, et al. Different α -synuclein prion strains cause dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022; 119(6): e2113489119. doi: 10.1073/pnas.2113489119
- Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ. α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature.* 2011; 477(7362): 107-110. doi: 10.1038/nature10324
- Wang W, Perovic I, Chittluru J, Kaganovich A, Nguyen LT, Liao J, et al. A soluble α -synuclein construct forms a dynamic tetramer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(43): 17797-17802. doi: 10.1073/pnas.1113260108
- Middleton ER, Rhoades E. Effects of curvature and composition on α -synuclein binding to lipid vesicles. *Biophys J.* 2010; 99(7): 2279-2288. doi: 10.1016/j.bpj.2010.07.056
- Jo E, McLaurin J, Yip CM, St George-Hyslop P, Fraser PE. Alpha-synuclein membrane interactions and lipid specificity. *J Biol Chem.* 2000; 275(44): 34328-34334. doi: 10.1074/jbc.M004345200
- Jao CC, Hegde BG, Chen J, Haworth IS, Langen R. Structure of membrane-bound alpha-synuclein from site-directed spin labeling and computational refinement. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(50): 19666-19671. doi: 10.1073/pnas.0807826105
- Trexler AJ, Rhoades E. Alpha-synuclein binds large unilamellar vesicles as an extended helix. *Biochemistry.* 2009; 48(11): 2304-2306. doi: 10.1021/bi900114z
- Yonetani M, Nonaka T, Masuda M, Inukai Y, Oikawa T, Hisanaga S, et al. Conversion of wild-type alpha-synuclein into mutant-type fibrils and its propagation in the presence of A30P mutant. *J Biol Chem.* 2009; 284(12): 7940-7950. doi: 10.1074/jbc.M807482200
- Guiney SJ, Adlard PA, Lei P, Mawal CH, Bush AI, Finkelshtein DI, et al. Fibrillar α -synuclein toxicity depends on functional lysosomes. *J Biol Chem.* 2020; 295(51): 17497-17513. doi: 10.1074/jbc.RA120.013428
- Bourdenx M, Nioche A, Dovero S, Arotcarena ML, Camus S, Porras G, et al. Identification of distinct pathological signatures induced by patient-derived α -synuclein structures in nonhuman primates. *Sci Adv.* 2020; 6(20): eaaz9165. doi: 10.1126/sciadv.aaz9165
- Pranke IM, Morello V, Bigay J, Gibson K, Verbavatz JM, Antonny B, et al. α -Synuclein and ALPS motifs are membrane curvature sensors whose contrasting chemistry mediates selective vesicle binding. *J Cell Biol.* 2011; 194(1): 89-103. doi: 10.1083/jcb.201011118
- Hatzakis NS, Bhatia VK, Larsen J, Madsen KL, Bolinger PY, Kunding AH, et al. How curved membranes recruit amphipathic helices and protein anchoring motifs. *Nat Chem Biol.* 2009; 5(11): 835-841. doi: 10.1038/nchembio.213
- Nakamura K, Nemani VM, Azarbal F, Skibinski G, Levy JM, Egami K, et al. Direct membrane association drives mitochondrial fission by the Parkinson disease-associated protein alpha-synuclein. *J Biol Chem.* 2011; 286(23): 20710-20726. doi: 10.1074/jbc.M110.213538
- Chinta SJ, Mallajosyula JK, Rane A, Andersen JK. Mitochondrial α -synuclein accumulation impairs complex I function in dopaminergic neurons and results in increased mitophagy

- in vivo. *Neurosci Lett.* 2010; 486(3): 235-239. doi: 10.1016/j.neulet.2010.09.061
30. Volles MJ, Lansbury PT Jr. Relationships between the sequence of alpha-synuclein and its membrane affinity, fibrillization propensity, and yeast toxicity. *J Mol Biol.* 2007; 366(5): 1510-1522. doi: 10.1016/j.jmb.2006.12.044
31. Adamczyk A, Strosznajder JB. Alpha-synuclein potentiates Ca²⁺ influx through voltage-dependent Ca²⁺ channels. *Neuroreport.* 2006; 17(18): 188-1886. doi: 10.1097/WNR.0b013e3280115185
32. Dettmer U, Newman AJ, Luth ES, Bartels T, Selkoe D. In vivo cross-linking reveals principally oligomeric forms of alpha-synuclein and beta-synuclein in neurons and non-neural cells. *J Biol Chem.* 2013; 288(9): 6371-6385. doi: 10.1074/jbc.M112.403311
33. Olanow CW, Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: Is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord.* 2013; 28(1): 31-40. doi: 10.1002/mds.25373
34. Wilkaniec A, Strosznajder JB, Adamczyk A. Toxicity of extracellular secreted alpha-synuclein: Its role in nitrosative stress and neurodegeneration. *Neurochem Int.* 2013; 62(5): 776-783. doi: 10.1016/j.neuint.2013.02.004
35. Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, Mallory M, Hashimoto M, Takeda A, et al. Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. *Science.* 2000; 287(5456): 1265-1269. doi: 10.1126/science.287.5456.1265
36. Tabner BJ, Turnbull S, El-Agnaf OM, Allsop D. Formation of hydrogen peroxide and hydroxyl radicals from A(beta) and alpha-synuclein as a possible mechanism of cell death in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med.* 2002; 32(11): 1076-1083. doi: 10.1016/s0891-5849(02)00801-8
37. Nakamura T, Lipton SA. According to GOSPEL: Filling in the GAP(DH) of NO-mediated neurotoxicity. *Neuron.* 2009; 63(1): 3-6. doi: 10.1016/j.neuron.2009.06.013
38. Giasson BI, Duda JE, Murray IV, Chen Q, Souza JM, Hurtig HI, et al. Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions. *Science.* 2000; 290(5493): 985-989. doi: 10.1126/science.290.5493.985
39. Bendor JT, Logan TP, Edwards RH. The function of alpha-synuclein. *Neuron.* 2013; 79(6): 1044-1066. doi: 10.1016/j.neuron.2013.09.004
40. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain.* 2013; 136(8): 2419-2431. doi: 10.1093/brain/awt192
41. Annerino DM, Arshad S, Taylor GM, Adler CH, Beach TG, Greene JG. Parkinson's disease is not associated with gastrointestinal myenteric ganglion neuron loss. *Acta Neuropathol.* 2012; 124(5): 665-680. doi: 10.1007/s00401-012-1040-2
42. Matsuoka Y, Vila M, Lincoln S, McCormack A, Picciano M, LaFrancois J, et al. Lack of nigral pathology in transgenic mice expressing human alpha-synuclein driven by the tyrosine hydroxylase promoter. *Neurobiol Dis.* 2001; 8(3): 535-539. doi: 10.1006/nbdi.2001.0392
43. Markesbery WR, Jicha GA, Liu H, Schmitt FA. Lewy body pathology in normal elderly subjects. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009; 68(7): 816-822. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181ac10a7
44. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013; 7(2): 39-50. [Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Current means for identifying the latent stage of a neurodegenerative process. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2013; 7(2): 39-50. (In Russ.)].
45. Худоерков Р.М., Воронков Д.Н., Богданов Р.Р., Соболев В.Б., Борисова С.Ю., Давыдов И.А., и др. Исследование alpha-синуклеина в биоптатах подъязычных слюнных желез при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2016; 21(3): 152-157. [Khudoerkov RM, Voronkov DN, Bogdanov RR, Sobolev VB, Borisova SYu, Davydov IA, et al. Study of alpha-synuclein deposition in the sublingual salivary gland biopsy slices in Parkinson's disease. *Neurological Journal.* 2016; 21(3): 152-157. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-152-157
46. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24(2): 197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9
47. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: A dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007; 33(6): 599-614. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x
48. Halliday G, McCann H, Shepherd C. Evaluation of the Braak hypothesis: How far can it explain the pathogenesis of Parkinson's disease? *Expert Rev Neurother.* 2012; 12(6): 673-686. doi: 10.1586/ern.12.47
49. El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, Curran MD, Gibson MJ, Court JA, et al. Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J.* 2006; 20(3): 419-425. doi: 10.1096/fj.03-1449com
50. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the wheat from the chaff. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7(1): 71-85. doi: 10.3233/JPD-179001
51. Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, Mori F, Ikeuchi T, Onodera O, et al. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease linked to SNCA duplication. *Acta Neuropathol.* 2008; 116(5): 575-577. doi: 10.1007/s00401-008-0428-5
52. Eggers C, Kahraman D, Fink GR, Schmidt M, Timmermann L. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov Disord.* 2011; 26(3): 416-423. doi: 10.1002/mds.23468
53. Lo Bianco C, Ridet JL, Schneider BL, Deglon N, Aebischer P. Alpha-synucleinopathy and selective dopaminergic neuron loss in a rat lentiviral-based model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(16): 10813-10818. doi: 10.1073/pnas.152339799
54. Zhang W, Dallas S, Zhang D, Guo JP, Pang H, Wilson B, et al. Microglial PHOX and Mac-1 are essential to the enhanced dopaminergic neurodegeneration elicited by A30P and A53T mutant alpha-synuclein. *Glia.* 2007; 55(11): 1178-1188. doi: 10.1002/glia.20532
55. Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, et al. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: A process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J.* 2005; 19(6): 533-542. doi: 10.1096/fj.04-2751com
56. Катунина Ю.А., Бездольный Ю.Н. Эпидемиология болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013; 113(12): 81-88. [Katunina EA, Bezdolny YuN. Epidemiology of Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013; 113(12): 81-88. (In Russ.)].

57. Walker L, Stefanis L, Attems J. Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies – Current issues and future directions. *J Neurochem*. 2019; 150(5): 467-474. doi: 10.1111/jnc.14698
58. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017; 89(1): 88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058
59. Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: Current concepts and controversies. *J Neural Transm*. 2018; 125: 615-650. doi: 10.1007/s00702-017-1821-9
60. Kovari E, Horvath J, Bouras C. Neuropathology of Lewy body disorders. *Brain Res Bull*. 2009; 80: 203-210. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.06.018
61. Tsuboi Y, Dickson DW. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: Are they different? *Parkinsonism Relat Disord*. 2005; 11(1): 47-51. doi: 10.1016/j.parkreldis.2004.10.014
62. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(8): a009258. doi: 10.1101/cshperspect.a009258
63. Lantos PL. The definition of multiple system atrophy: A review of recent developments. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998; 57(12): 1099-1111. doi: 10.1097/00005072-199812000-00001
64. Papp MI, Lantos PL. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain*. 1994; 117: 235-243. doi: 10.1093/brain/117.2.235
65. Wenning G, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel S, Quinn N. Multiple system atrophy: A review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord*. 1997; 12: 133-147. doi: 10.1002/mds.870120203
66. Kim WS, Kågedal K, Halliday GM. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. *Alzheimers Res Ther*. 2014; 6(5): 73. doi: 10.1186/s13195-014-0073-2
67. Lee HJ, Suk JE, Bae EJ, Lee SJ. Clearance and deposition of extracellular alpha-synuclein aggregates in microglia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 372: 423-428. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.05.045
68. Ruf WP, Meirelles JL, Danzer KM. Spreading of alpha-synuclein between different cell types. *Behav Brain Res*. 2023; 436: 114059. doi: 10.1016/j.bbr.2022.114059
69. Postina R. A closer look at alpha-secretase. *Curr Alzheimer Res*. 2008; 5(2): 179-186. doi: 10.2174/156720508783954668
70. Lippa CF, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ. Antibodies to alpha-synuclein detect Lewy bodies in many Down's syndrome brains with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999; 45(3): 353-357. doi: 10.1002/1531-8249(199903)45:3<353::aid-ana11>3.0.co;2-4
71. Toledo JB, Cairns NJ, Da X, Chen K, Carter D, Fleisher A, et al. Clinical and multimodal biomarker correlates of ADNI neuropathological findings. *Acta Neuropathol Commun*. 2013; 1: 65. doi: 10.1186/2051-5960-1-65
72. Iseki E. Dementia with Lewy bodies: Reclassification of pathological subtypes and boundary with Parkinson's disease or Alzheimer's disease. *Neuropathology*. 2004; 24(1): 72-78. doi: 10.1111/j.1440-1789.2003.00530.x
73. Shim KH, Kang MJ, Youn YC, An SSA, Kim S. Alpha-synuclein: A pathological factor with A β and tau and biomarker in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2022; 14(1): 201. doi: 10.1186/s13195-022-01150-0
74. Bassil F, Meymand ES, Brown HJ, Xu H, Cox TO, Patabhira-man S, et al. α -synuclein modulates tau spreading in mouse brains. *J Exp Med*. 2021; 218(1): e20192193. doi: 10.1084/jem.20192193

Сведения об авторах

Сальков Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Института мозга, ФГБНУ «Научный центр неврологии», e-mail: vla-salkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1580-0380>

Воронков Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Института мозга, ФГБНУ «Научный центр неврологии», e-mail: voronkov@neurology.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>

Information about the authors

Vladimir N. Salkov – Dr. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Neuromorphology of Brain Institute, Research Center of Neurology, e-mail: vla-salkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1580-0380>

Dmitry N. Voronkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Neuromorphology of Brain Institute, Research Center of Neurology, e-mail: voronkov@neurology.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>