

Демчик О.А., Свердликова А.С.
РОЛЬ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА
Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Рутковская Ж.А.
Кафедра биологической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний человека. Как правило, это заболевание наблюдается у людей старшей возрастной группы (70 – 80 лет), однако, в последнее время, возраст больных паркинсонизмом снижается и увеличивается частота возникновения заболевания.

К настоящему времени хорошо описаны клинические симптомы болезни. Нейродегенеративные изменения при болезни Паркинсона связывают с избирательной гибелью, в первую очередь, дофаминергических нейронов в черной субстанции, базальных ядрах и покровке среднего мозга. Характерные клинические признаки болезни Паркинсона проявляются при гибели более 50% дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции и снижении уровня дофамина в полосатом теле до 20% от нормы.

До настоящего времени, не смотря на интенсивные исследования, механизм, приводящий к разрушению нейронов, остается неизвестным. Проблемой является также диагностика болезни на ранних стадиях развития, так как процесс нейродегенерации начинается в нервной ткани задолго до клинического проявления заболевания.

При болезни Паркинсона в составе нервных клеток обнаруживаются тельца Леви – специфические включения, которые состоят из убиквитина, нейрофиламентов, белка альфа-синуклеина и других белков. Признано, что одной из причин возникновения заболевания могут быть врожденные или приобретенные повреждения генов SNCA и PRKN. Ген SNCA кодирует альфа-синуклеин, а ген PRKN отвечает за синтез паркина, который является убиквитин-зависимой лигазой и участвует в утилизации дефектных форм синуклеина. Точная функция альфа-синуклеина до сих пор не известна. Высказываются предположения, что этот белок может играть роль молекулярного шаперона и регулировать процесс белок-белковых и белок-липидных взаимодействий.

После транскрипции гена SNCA в результате альтернативного сплайсинга в клетке образуются три изоформы альфа-синуклеина. Основная изоформа белка (140 аминокислот, 19 кДа) имеет аминоконцевую область, гидрофобную центральную область, и отрицательно заряженную С-концевую область. В С-концевой области найдено несколько сайтов фосфорилирования. N-концевая область сходна с липидсвязывающим доменом апополипротеинов и может взаимодействовать с липидным бислоем мембран либо подвергаться димеризации. У здорового человека в клетке альфа-синуклеин существует в двух равновесных состояниях – в нативной и мембраносвязанной формах. В нативной форме это растворимый белок, который может образовывать тетрамеры, способные связываться с мембраной. Он присутствует в пресинаптических окончаниях нейронов, участвующих в транспорте дофамина.

Развитие болезни Паркинсона связано с мутацией в гене SNCA, в результате которой образуется белок, склонный к димеризации и образованию нерастворимых комплексов с другими молекулами, которые и обнаруживаются в составе телец Леви. Наличие большого количества крупных агрегатов препятствует передаче сигнала между нейронами. Образование дефектных белков происходит и у здорового человека, но эти белки активно утилизируются с участием убиквитин-зависимой лигазы (паркина). При дефекте гена, ответственного за синтез паркина, этот процесс нарушается и образовавшийся дефектный альфа-синуклеин агрегирует с образованием нерастворимых фибрилл или глобул, вызывая разрушение нейронов черной субстанции.