

Нейродегенеративные заболевания.

Стройлова Юлия Юрьевна
с.н.с. лаборатории молекулярной и клеточной
биологии Института молекулярной медицины

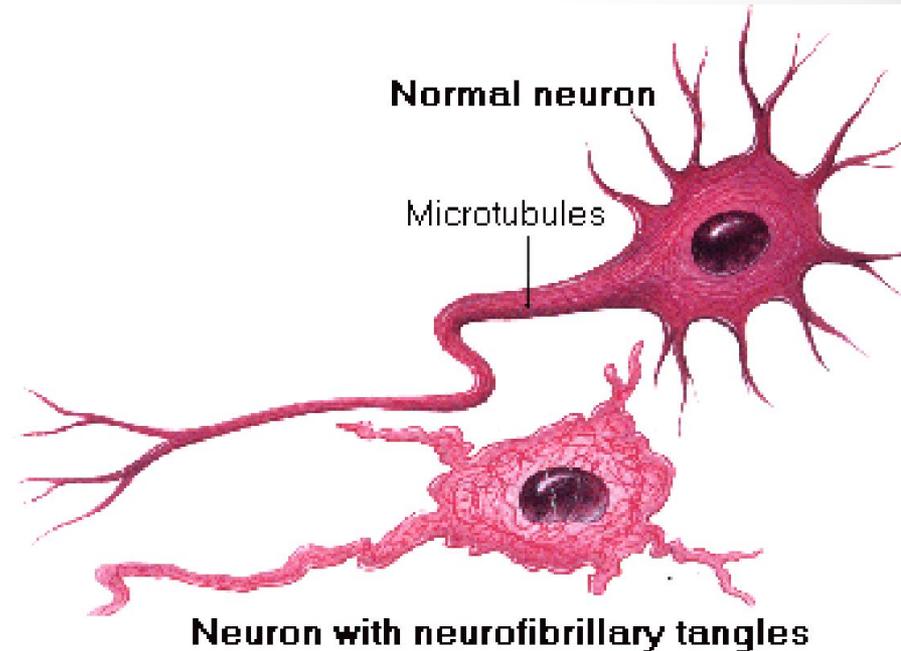
Распространенность в США

		# per 100,000
Alzheimer's disease	4,000,000	1,450
<u>Parkinson's disease</u>	<u>1,000,000</u>	<u>360</u>
Frontotemporal dementia	40,000	14
Pick's disease	5,000	2
Progressive supranuclear palsy	15,000	5
Amyotrophic lateral sclerosis	20,000	7
Huntington's disease	30,000	11
Prion disease	400	<1

Болезнь Альцгеймера

- Открыл Алоис Альцгеймер в 1907 году
- Болеет 10% людей в возрасте старше 65 лет и практически половина тех, кому больше 85 лет
- Клинические проявления – амилоидные бляшки и клубки => смерть нейронов

Самая распространенная деменция



Эпидемиология

1. Генетический компонент

- Наследственные формы – около 10% (аутосомно-доминантный тип)
- У людей с синдромом Дауна (трисомия по 21 хром.) болезнь Альцгеймера развивается примерно к 40 годам

2. Коррелирующие факторы окружающей среды:

- Слабое развитие ребенка в раннем детстве
- Тяжелые травмы головы
- Алюминий в питьевой воде

Клинические, нейropатологические и биохимические проявления идентичны во всех случаях, независимо от причины возникновения



Болезнь Альцгеймера

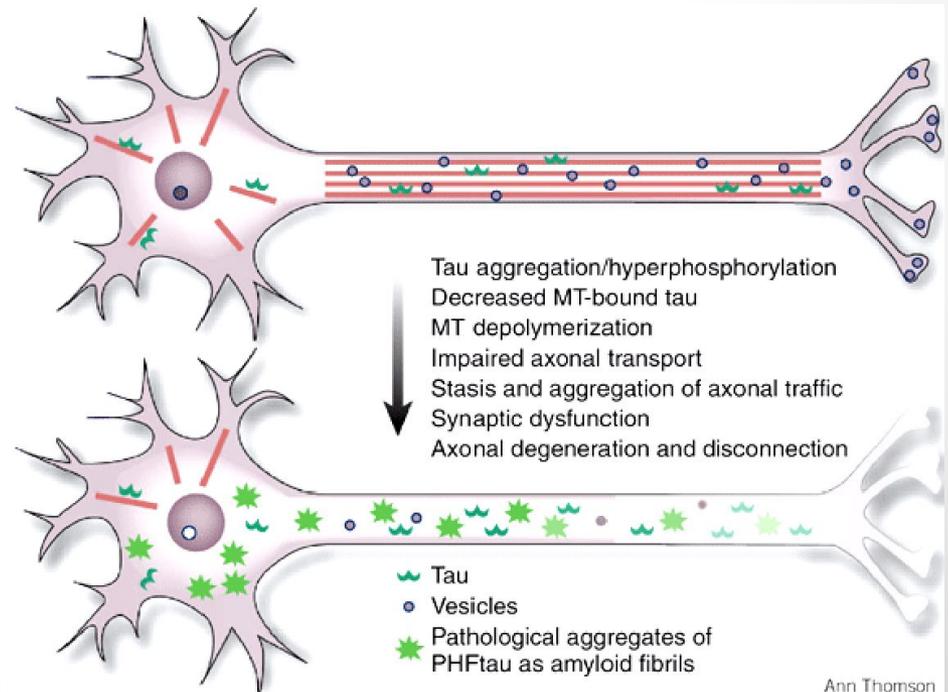
Основные участники:

- белок-предшественник β -амилоида (β -APP)
- Тау белок
- Белки, участвующие в процессинге β -APP (α , β , γ – secretase, presenilins)
- Аполипопротеин E (APOE)

Тау белок

1. Функции:

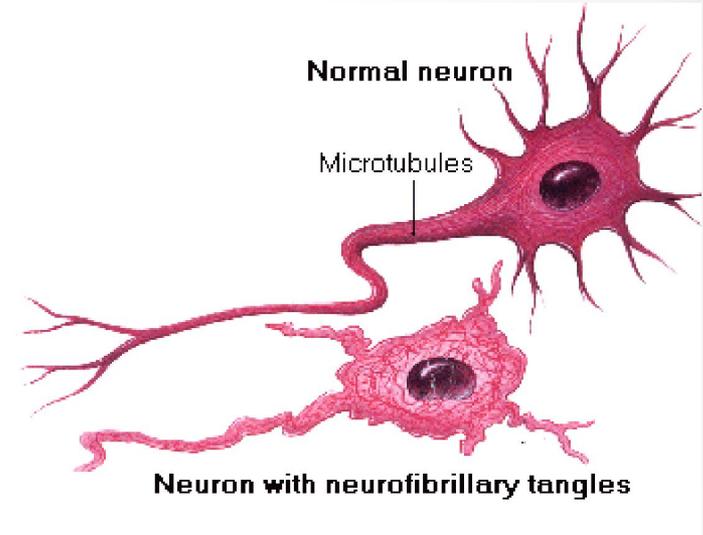
- стабилизирует микротрубочки в нейронах
- Необходим для аксонального транспорта везикул
- Необходим для формирования аксонов и дендритов при формировании и хранении воспоминаний
- Регулируется фосфорилированием



Повреждения нейронов

- В нейронах накапливается большое количество «клубков», они заполняют цитоплазму,
- Ядро смещается

Такие нейроны могут жить годами, но не **функционировать**.



Функции APP

Белок-предшественник пептида бета-амилоида

- В норме участвует в синаптическом транспорте
- Нейропротектор

В мутантном APP происходит отщепление 42 а.к. фрагмента β -амилоида, формирующего бляшки

Мутации в гене APP располагаются вблизи сайтов расщепления α , β , γ – секретаз

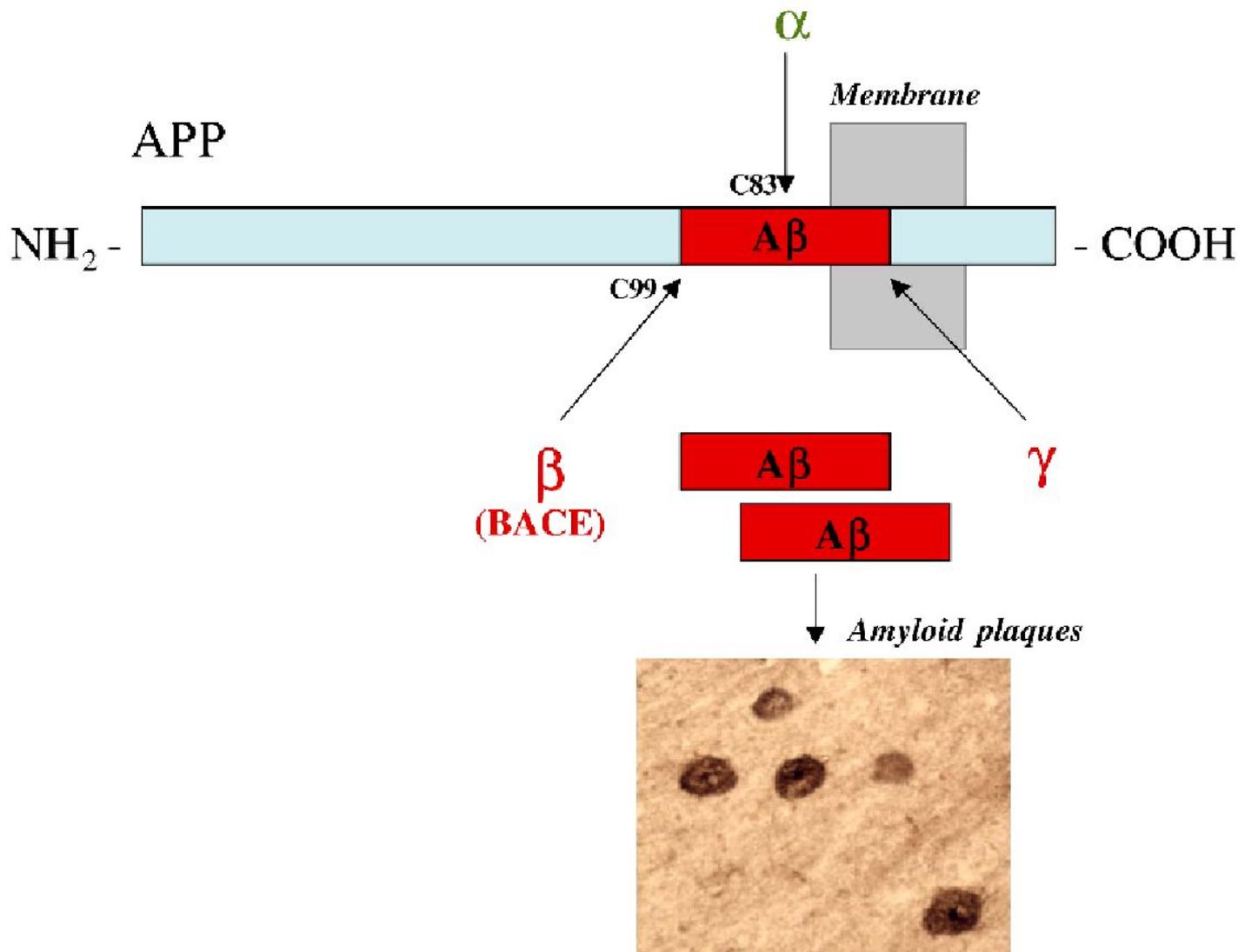
Расщепление APP в норме и патологии

- В норме происходит расщепление α -секретазой \Rightarrow α -APP
- При Альцгеймере происходит расщепление γ - и β -секретазами
 - \Rightarrow 40 а.к. пептид - безвредный
 - \Rightarrow **42 а.к. – пептид β -амилоид – 10% от расщеплений**

Почему такой вариант плох?

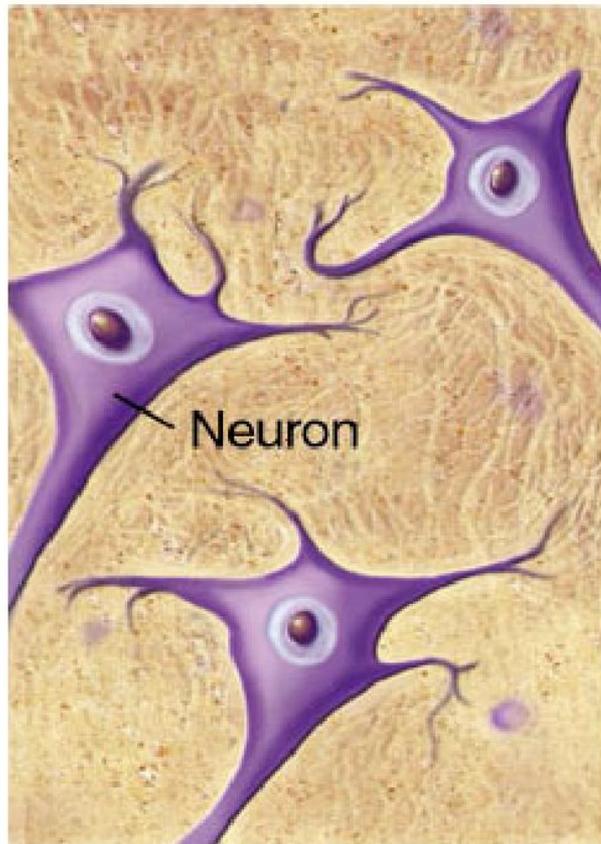
- 42 а.к. – пептид β -амилоид экскретируется во внеклеточное пространство, формирует фибриллы и бляшки

β -APP

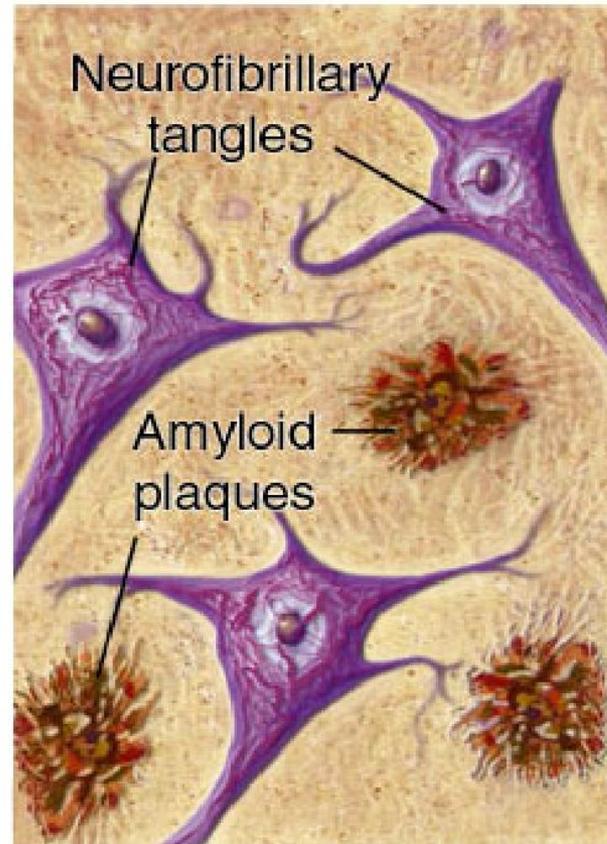


Агрегаты при болезни Альцгеймера

Normal



Alzheimer's



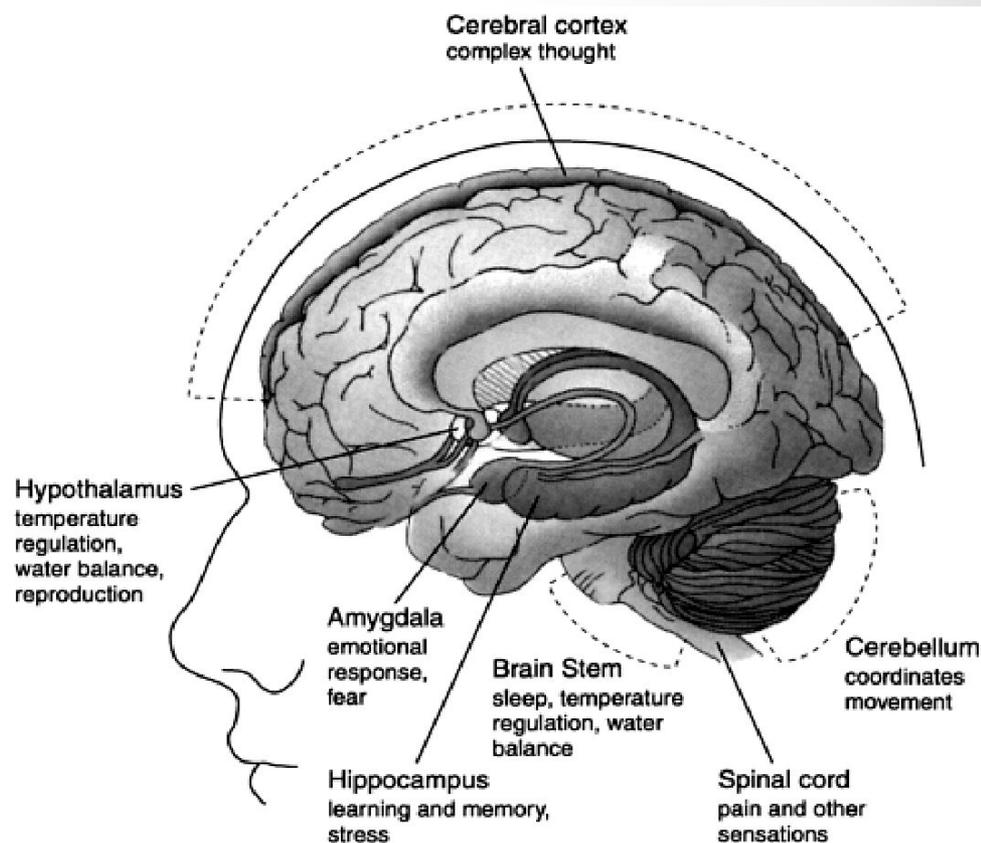
Нейротоксичность бета-амилоида

- Агрегация пептида бета-амилоида приводит к:
 - Нарушениям кальциевого гомеостаза
 - Повреждение митохондрий – окислительный стресс
 - Воспалительный ответ
 - Нарушение энергетического обмена
 - **Потеря функций нейронов**

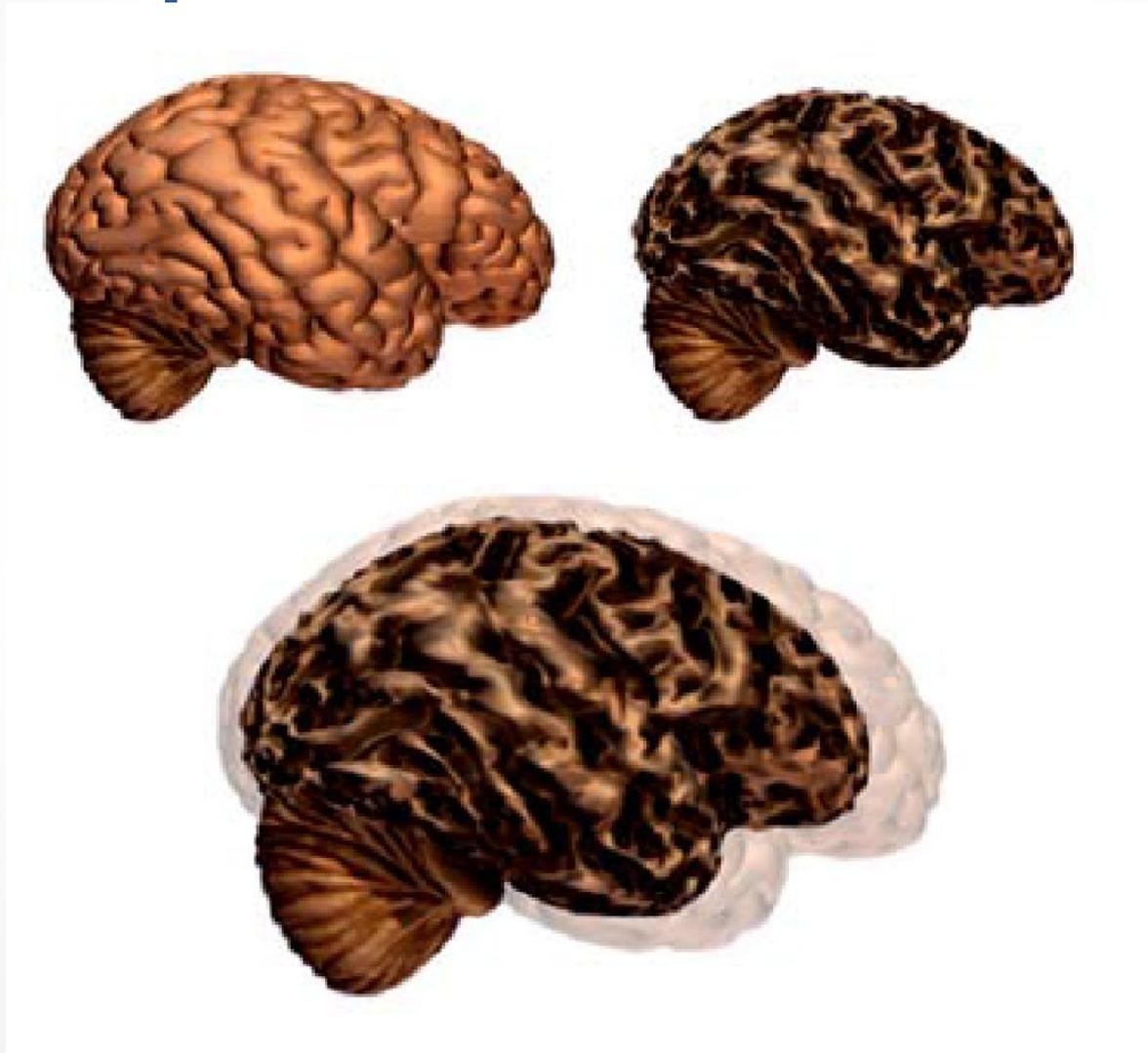
Что происходит в мозге?

- Нейродегенерация начинается примерно лет за 20-30 до появления симптомов
- Сначала появляются клубки
- Патология развивается в энторинальной коре, затем распространяется в зоны гиппокампа, амигдалы и неокортекса
- Бета-амилоид сначала появляется в неокортексе

Отложения тау-белка и бета-амилоида развиваются независимо



Как выглядит пораженный мозг?



Этапы развития болезни

1. Первые признаки незначительны:

- Легкая потеря кратковременной памяти
- Небольшие изменения в личности (обычно принимаются за нормальное старение)

2. Прогресс ухудшения памяти:

- Невозможность поддержать беседу
- Невозможность решать задачи на несколько этапов

3. Значительные повреждения памяти:

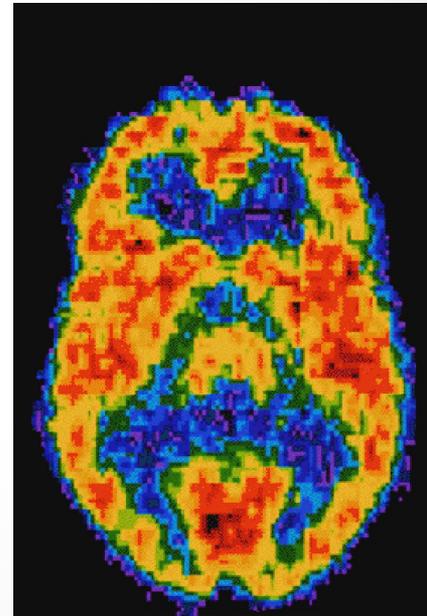
- Потеря долговременной памяти
- Невозможность совершать простые действия (прием пищи, одевание и т.д.)

4. Смерть



Позитронная эмиссионная томография (ПЕТ)

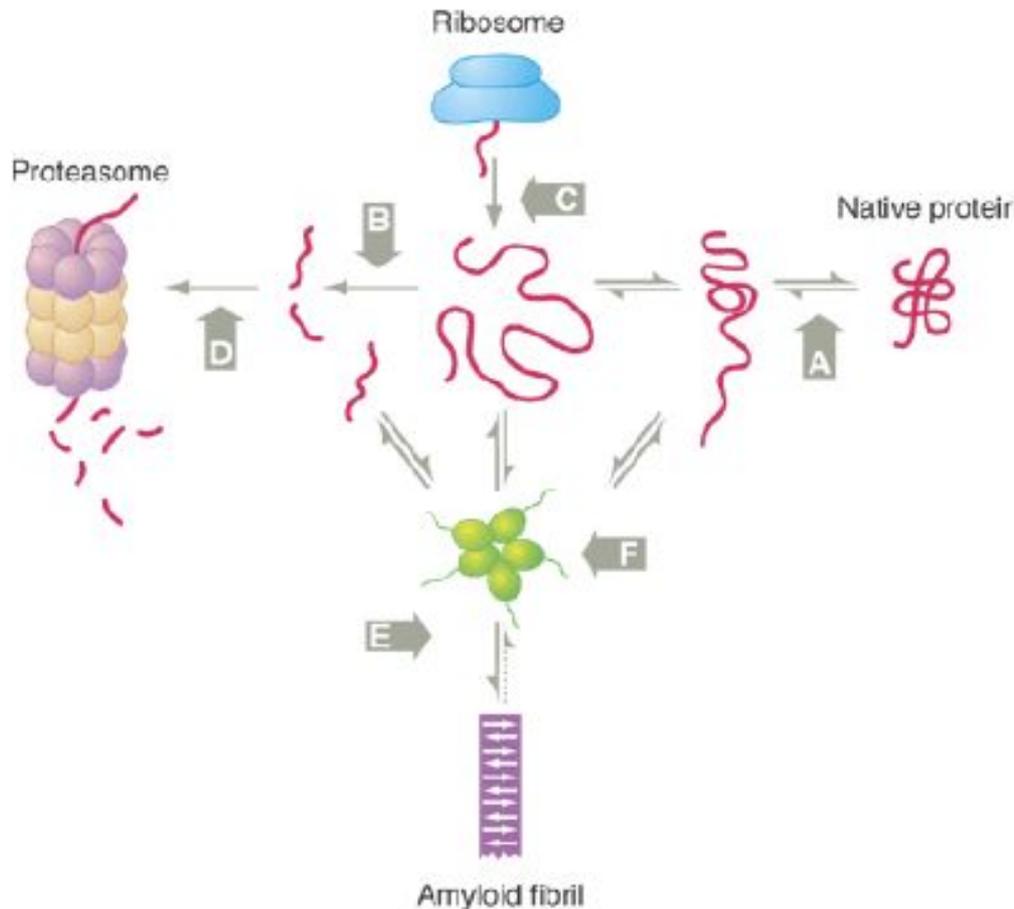
- Позволяет визуализировать активность мозга в момент совершения им когнитивных функций – запоминания-вспоминания, речи, чтения и т.д.
- Позволяет выявить повышенный риск до появления симптомов
- Проводится введение малых безопасных доз радиоактивной формы глюкозы
- Можно наблюдать, как мозг использует глюкозу (красный > желтый > синий)



Лечение амилоидных болезней

- В настоящий момент неизлечимы
- Для некоторых амилоидозов применяют трансплантацию органов (печень)
- Иммунологический подход (вакцина АТ к β -амилоиду), но не все так просто, клинические испытания проваливаются
- Необходимо искать способы ранней детекции **ДО** развития клинических СИМПТОМОВ

Подходы к разработке лечения



- A** – стабилизация нативной структуры
- B** – ингибирование протеаз, генерирующих амилоидные пептиды
- C** – влияние на синтез белка
- D** – активация механизмов «отсева» и деградации
- E** – ингибирование образования фибрилл
- F** – предотвращение накопления промежуточных агрегатов

Подходы к лечению

1. Анти-ацетилхолинэстеразы замедляют развитие
2. Хелаторы железа и меди – уменьшают окислительный стресс
3. Ингибиторы β - и γ -секретаз = меньше бета-амилоида
4. Вакцины для развития иммунного ответа на бета-амилоид

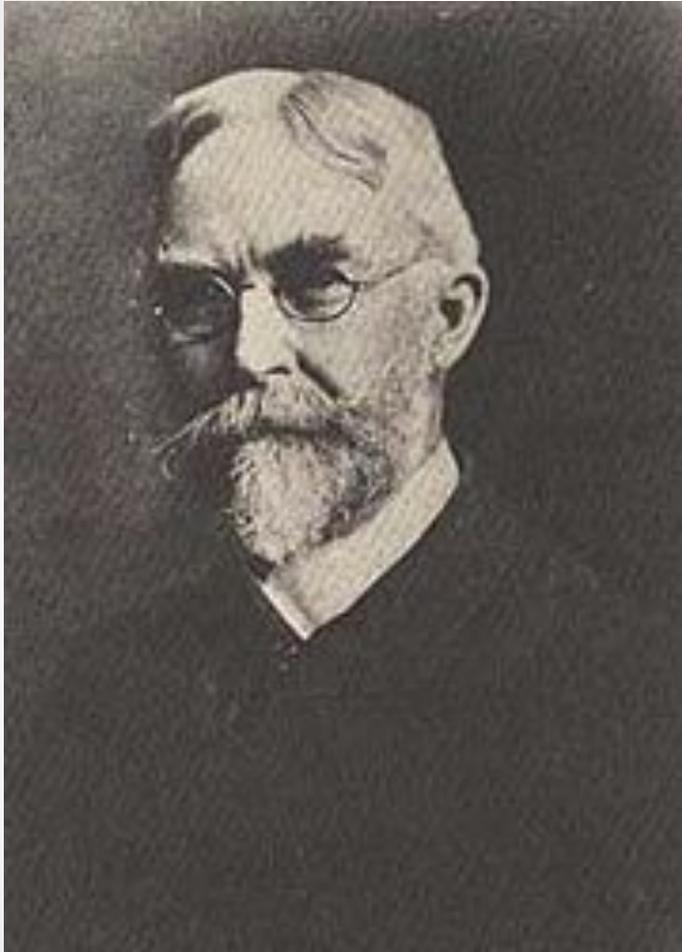
Хорея Гентингтона

Хорея Гентингтона

- Болезнь Гентингтона (синдром Гентингтона, хорея Гентингтона или Хантингтона) — генетическое заболевание нервной системы, характеризующееся постепенным началом обычно в возрасте 30—50 лет и сочетанием прогрессирующего хореического гиперкинеза и психических расстройств.
- (от греческого χορεία, вид танца)



История



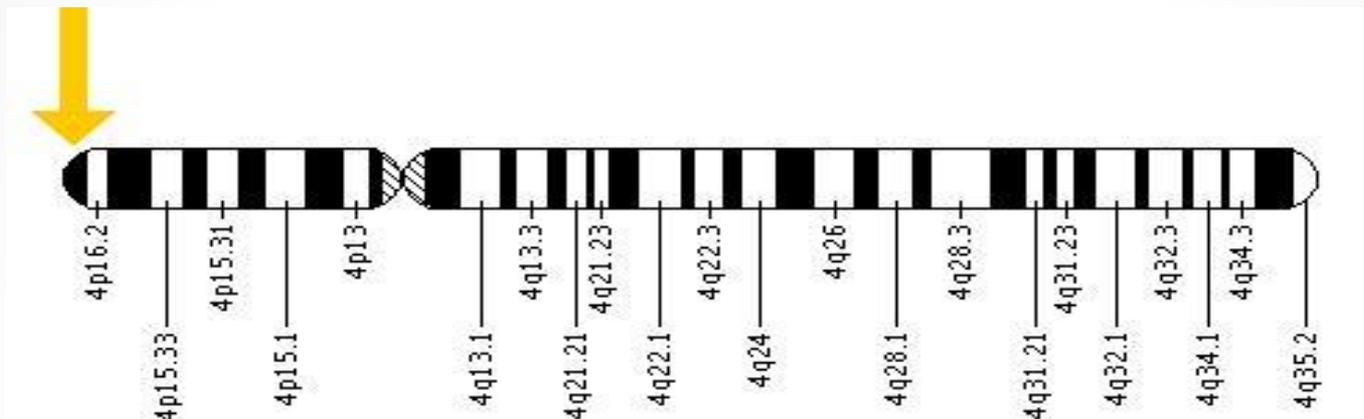
George Huntington (1850-1916)

- 1872 George Huntington статья «On Chorea»
- 1932 P.R.Vessie, Davenport – статистика.
- Мутантный ген завезли в 1630 году два брата, эмигрировавшие из Англии в Бостон.
- 1983 – найдено примерное расположение гена
- 1993 – найдено точное расположение гена

Характеристика

- 4-10 случаев на 100,000 человек
- аутосомно-доминантное наследование
- спонтанные (новые) мутации редки (не более 10 %);
- динамичная мутация;
- большая вероятность такого увеличения при сперматогенезе, чем при оогенезе;
- почти 100% пенетрантность;

Ген Хантингтон htt или IT15



- Хромосома 4, позиция 16.3
- Ген располагается между 3,076,407 и 3,245,686 пн.
- Умножение кодона CAG в гене IT-15
- Больше 36 кодонов – развивается болезнь

- Экспрессируется во всех клетках млекопитающих
- Наибольшая концентрация – в мозге и тестикулах, средняя – в печени, легких и сердце.

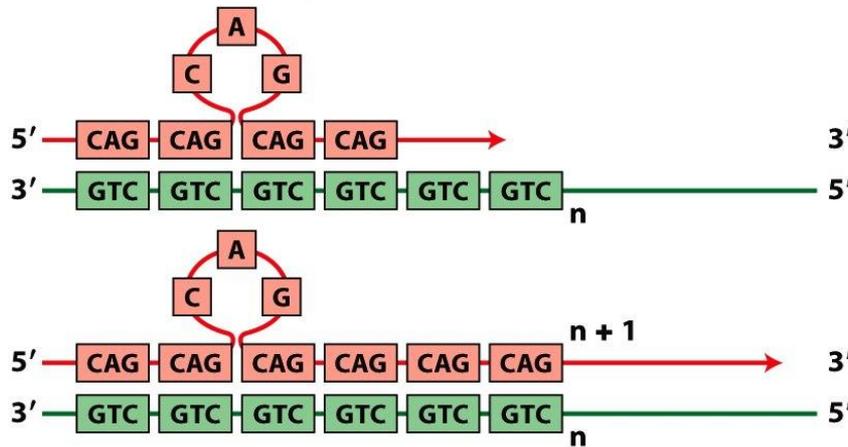
Первые 600 оснований гена Хантингтон (всего 180 kb) :

1 TTGCTGTGTG AGGCAGAACC TGCGGGGGCA GGGGCGGGCT GGTTCCCTGG CCAGCCATTG
61 GCAGAGTCCG CAGGCTAGGG CTGTCAATCA TGCTGGCCGG CGTGGCCCCG CCTCCGCCGG
121 CGCGGCCCCG CCTCCGCCGG CGCACGTCTG GGACGCAAGG CGCCGTGGGG GCTGCCGGGA
181 CGGGTCCAAG ATGGACGGCC GCTCAGGTTC TGCTTTTACC TCGGGCCCAG AGCCCCATTC
241 ATTGCCCCGG TGCTGAGCGG CGCCGCGAGT CGGCCCGAGG CCTCCGGGGA CTGCCGTGCC
301 GGGCGGGAGA CCGCCATGGC GACCCTGGAA AAGCTGATGA AGGCCTTCGA GTCCCTCAAG
361 TCCTTC**CAGC AGCAGCAGCA GCAGCAGCAG CAGCAGCAGC AGCAGCAGCA GCAGCAGCAG**
421 **CAGCAGCAG**C AACAGCCGCC ACCGCCGCCG CCGCCGCCGC CGCCTCCTCA GCTTCCTCAG
481 CCGCCGCCGC AGGCACAGCC GCTGCTGCCT CAGCCGCAGC CGCCCCCGCC GCCGCCCCCG
541 CCGCCACCCG GCCCGGCTGT GGCTGAGGAG CCGCTGCACC GACCAAAGAA AGAACTTTCA

Возможный механизм увеличения

числа повторов – мутации ЭКСПАНСИИ

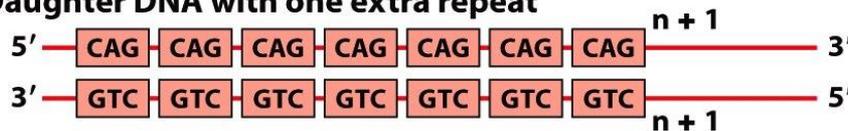
Backward slippage



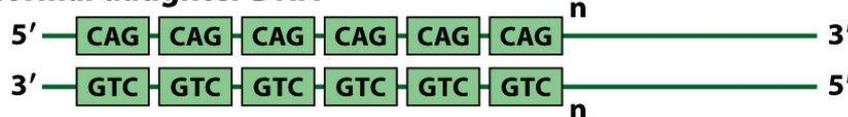
Second replication

Second replication

Daughter DNA with one extra repeat



Normal daughter DNA



Вследствие скользящего нарушения спаривания (slipping mispairing) родительской и дочерней цепей ДНК при репликации нередко образуются петли. Их формирование обусловлено наличием в первичной структуре ДНК прямых и инвертированных повторов, идентичных повторяющихся последовательностей, структур шпильчатого типа, квазипалиндромных последовательностей и симметричных элементов генома (например, СТГААГТС).

Эти петли либо исчезают в результате репарационного процесса (и тогда возникают делеции), либо сохраняются и приводят к дупликациям и инсерциям; при этом сформировавшиеся изменения закрепляются в последующих циклах репликации.

Белок

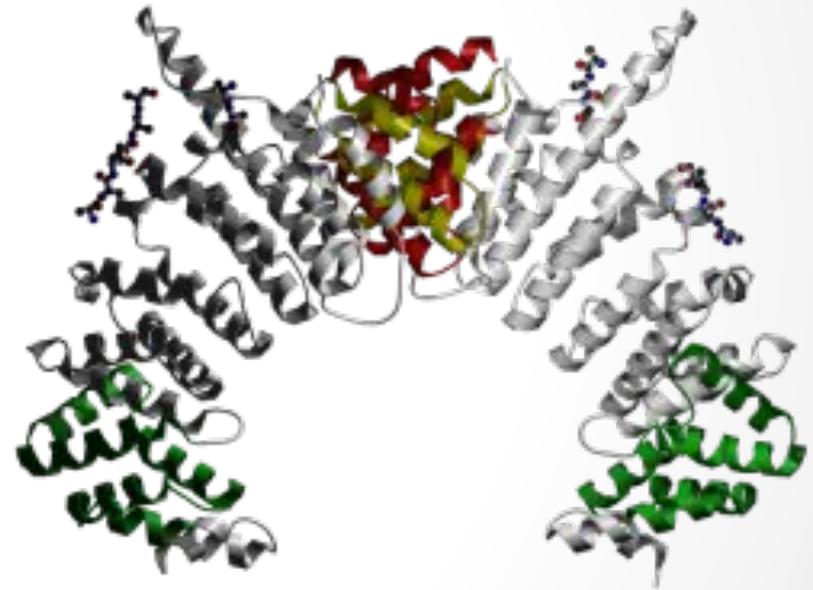
- CAG триплет кодирует аминокислоту глутамин (Gln, Q)
- Серия из CAG триплетов кодирует цепочку из АК глутамина (polyQ tract)
- Заболевание возникает не из-за неконтролируемого производства белка Хантингтина, а скорее обусловлено его токсичностью.

Основные свойства белка

- 3144 аминокислоты, изоэлектрическая точка 5.81
- молекулярный вес 347 859 Da
- Локализация: в основном белок содержится в цитоплазме и в меньшей концентрации в ядре.
- взаимодействует с белками, участвующими в транскрипции, передаче сигнала в клетке и внутриклеточном транспорте.
- Некоторые функции Htt обнаружены в экспериментальных моделях животных: играет важную роль в развитии эмбриона и связан с гибелью эмбриона при отсутствии белка.
- Также выступает в качестве анти-апоптозного агента, предотвращая запрограммированную гибель клеток
- Контролирует образование нейротрофического фактора мозга (белок, защищающий нейроны и регулирующий их образование во время нейрогенеза).

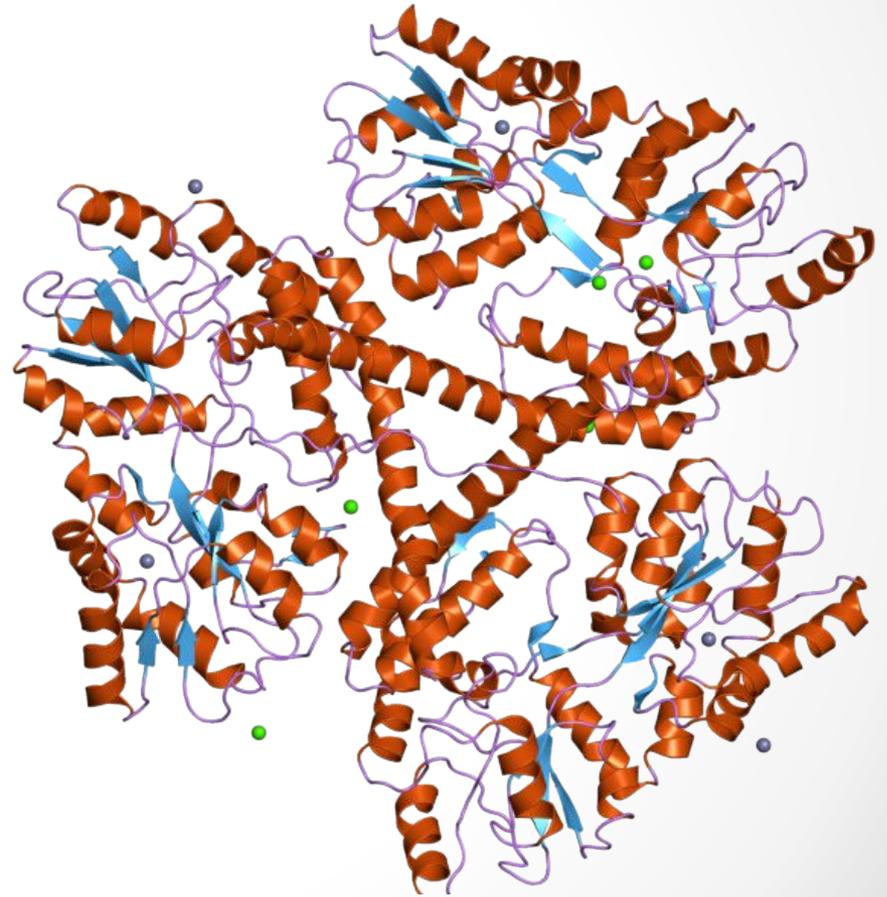
Структурные особенности белка

- Нормальный белок содержит около 10 HEAT доменов (Huntington, Elongation Factor 3, PR65/A, TOR).
- Такие домены найдены во многих белках.
- Эти домены служат местами связывания с другими белками.
- Каждый HEAT-повтор содержит множество альфа-спиралей.

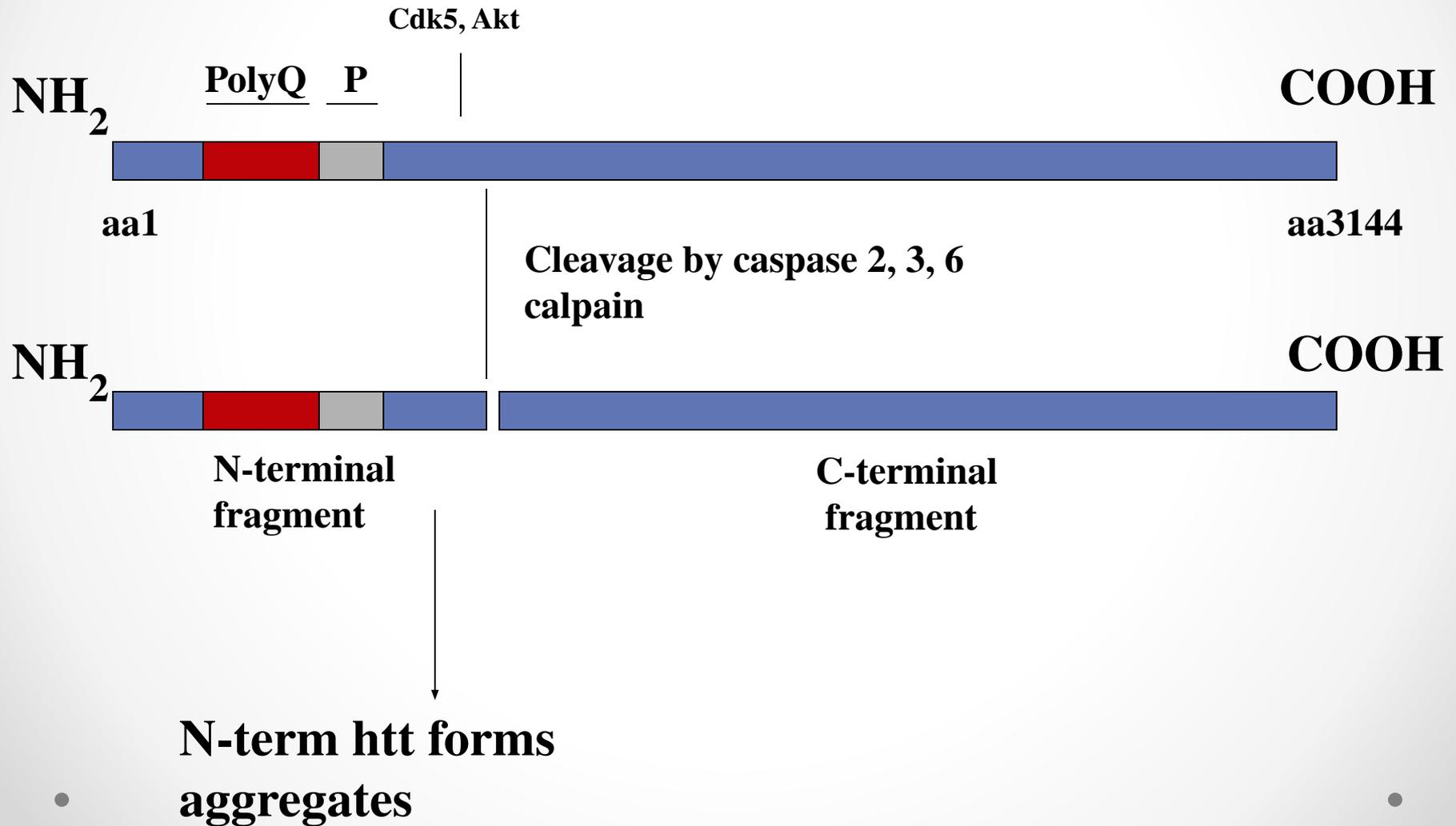


Кристаллографическая структура N-конца Htt.

Полиглутаминовая
область
расположена
вблизи N-конца
белка.



Processing of PolyQ, mutant huntingtin



Взаимодействие Htt

с более чем 100 белками, по крайней мере с 19 белками напрямую.

Из которых

- 6 используются при транскрипции,
- 4 – при внутриклеточном транспорте,
- 3 – в сигнальных путях и
- 6 - с неизвестными функциями.

Белок Hap-1 (Huntingtin-associated protein 1)

связывается с mHtt пропорционально количеству глутамина в глутамин повторяющейся области.

Это может приводить к:

- нарушению клеточного цикла (ориентации веретена деления, стабилизация микротрубочек, разделение хромосом);
- Нарушению эндоцитоза.

Белок Hip-1 (Huntingtin Interacting Protein)

Предполагается, что высокий уровень концентрации свободной (не связанной с Htt) формы Hip-1 приводит к гибели нейронов при болезни Хантингтона посредством каспаза-3 сигнального пути (запускающего апоптоз).

Взаимодействие с нейротрофическим фактором мозга

- BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) необходим для развития и поддержания нейронов.
- Htt стимулирует экспрессию BDNF на транскрипционном уровне (механизм не ясен).
- мутированный белок Htt снижает уровень транскрипции и блокирует использование BDNF.

Взаимодействие с транскрипционными факторами p53, CREB

- mHtt связывается с p53 («страж генома» - вызывает апоптоз при нарушениях), повышает его уровень транскрипции и внутриядерную концентрацию.
- Повышение уровня p53 приводит к нарушению работы митохондрий.
- mHtt нарушает взаимодействие CBP (Calcium-binding proteins) с CREB, что приводит деацетилированию гистонов и подавлению транскрипции.

Взаимодействие с шаперонами и каспазами

- Взаимодействие mHtt с шаперонами приводит к нарушению процесса сворачивания белков.
- Взаимодействие mHtt с каспазами не дает им правильно функционировать в процессах апоптоза, некроза и воспалительных процессах.

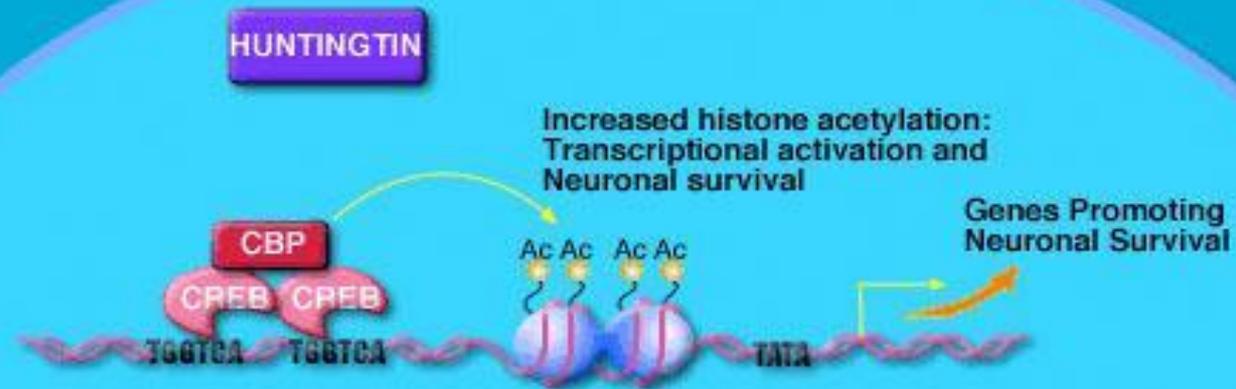
Кальциевый гомеостаз

- У больных нарушен кальциевый гомеостаз клеток.
- Увеличение концентрации ионов Са приводит к разрушительным последствиям.
- Мутировавший Htt может связываться с кальций-связывающим белком кальмодулином CaM
- Предполагается, что блокирование такой связи предотвращает гибель нейронов.

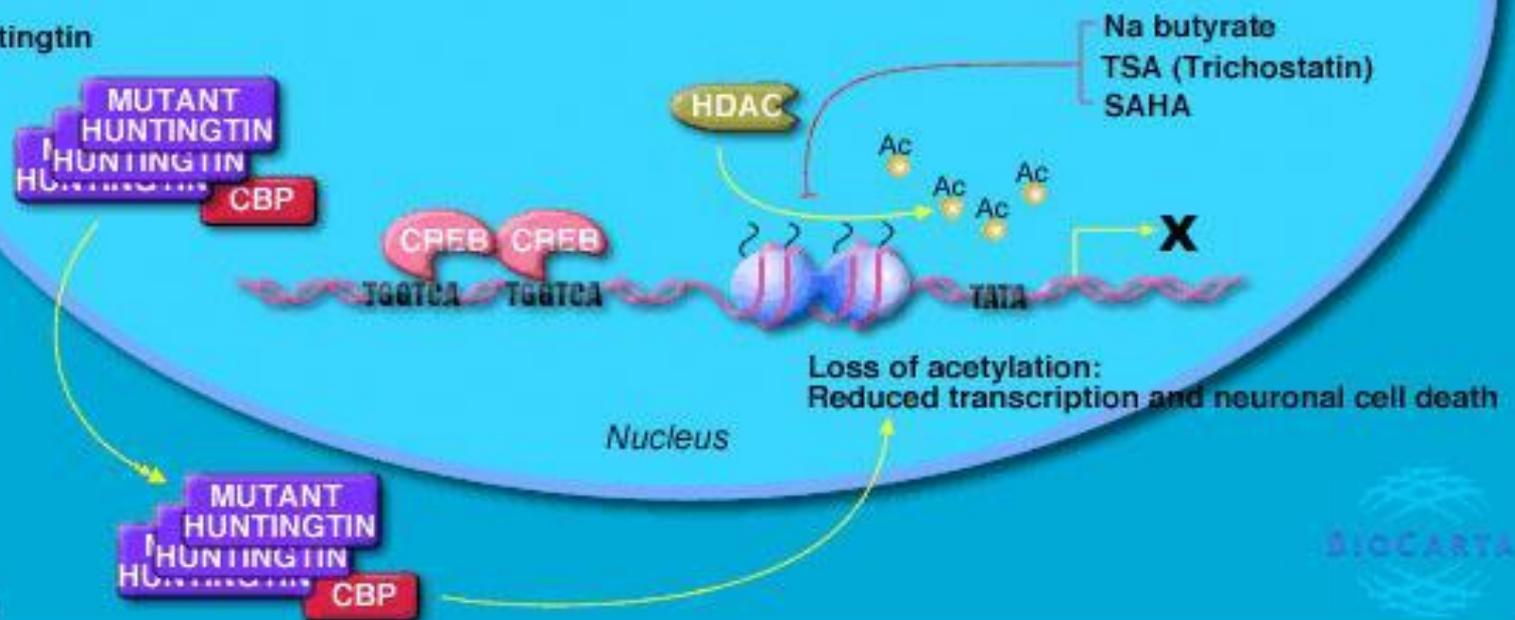
Взаимодействие с транскрипционными факторами p53, CREB

- mHtt связывается с p53 («страж генома» - вызывает апоптоз при нарушениях), повышает его уровень транскрипции и внутриядерную концентрацию.
- Повышение уровня p53 приводит к нарушению работы митохондрий.
- mHtt нарушает взаимодействие CBP (Calcium-binding proteins) с CREB, что приводит деацетилированию гистонов и подавлению транскрипции.

Normal Huntingtin



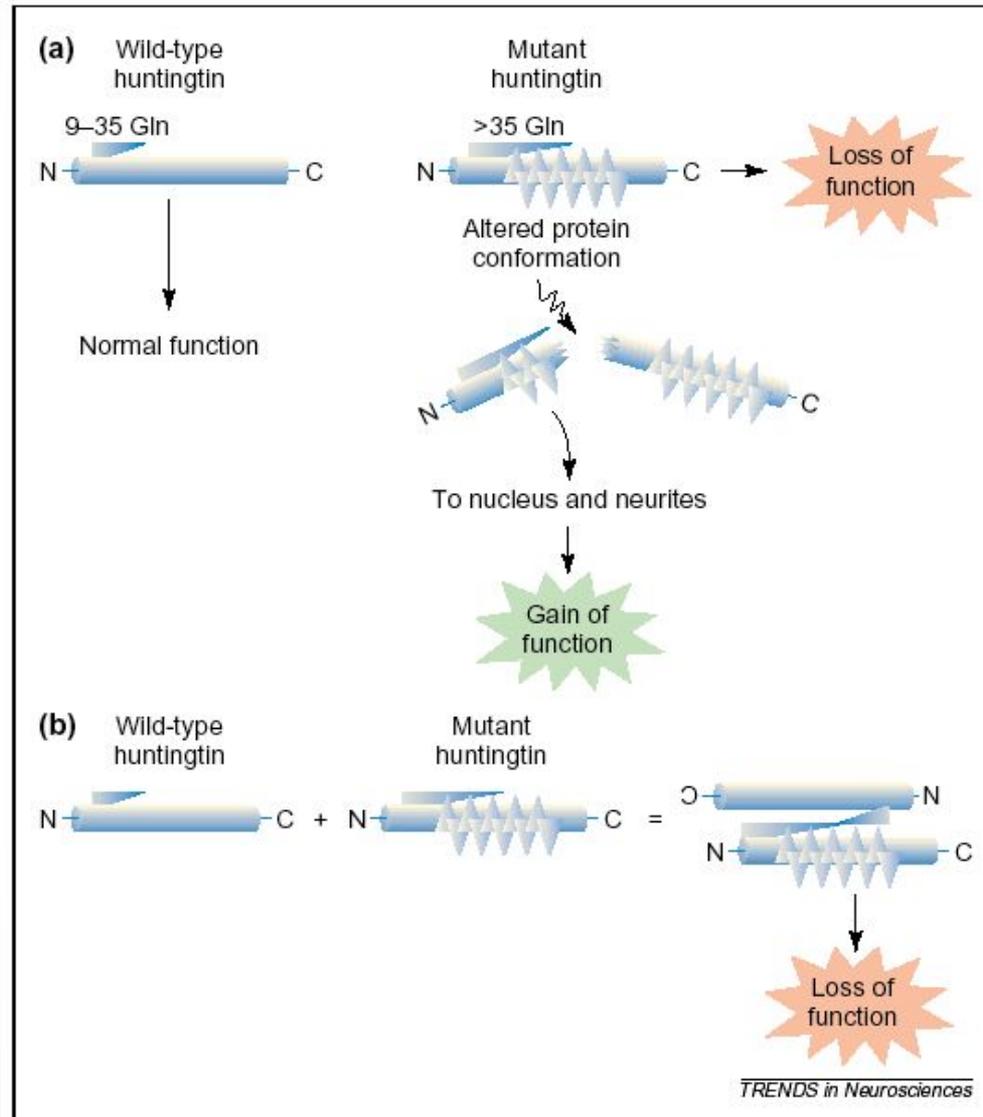
Mutant Huntingtin

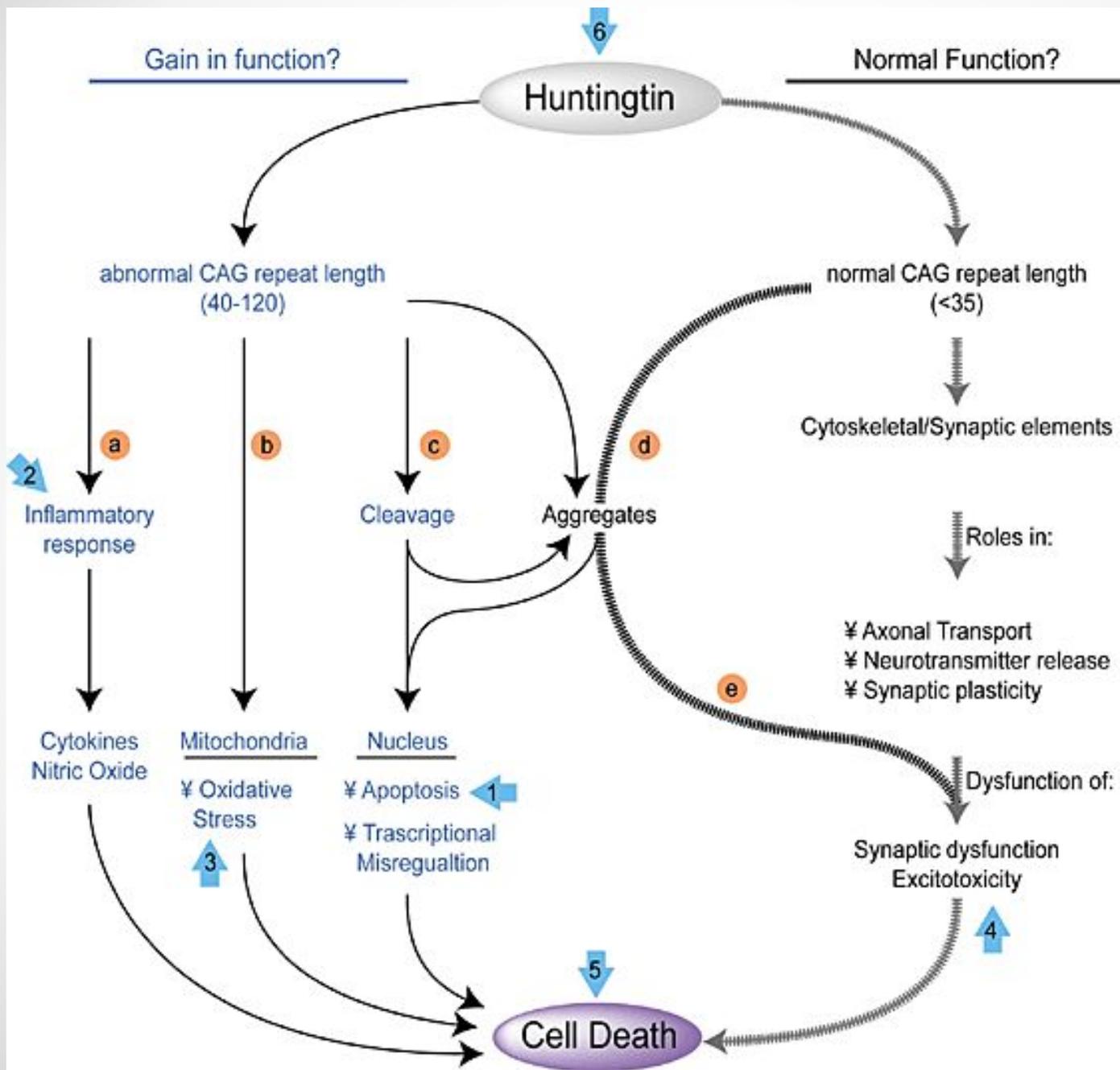


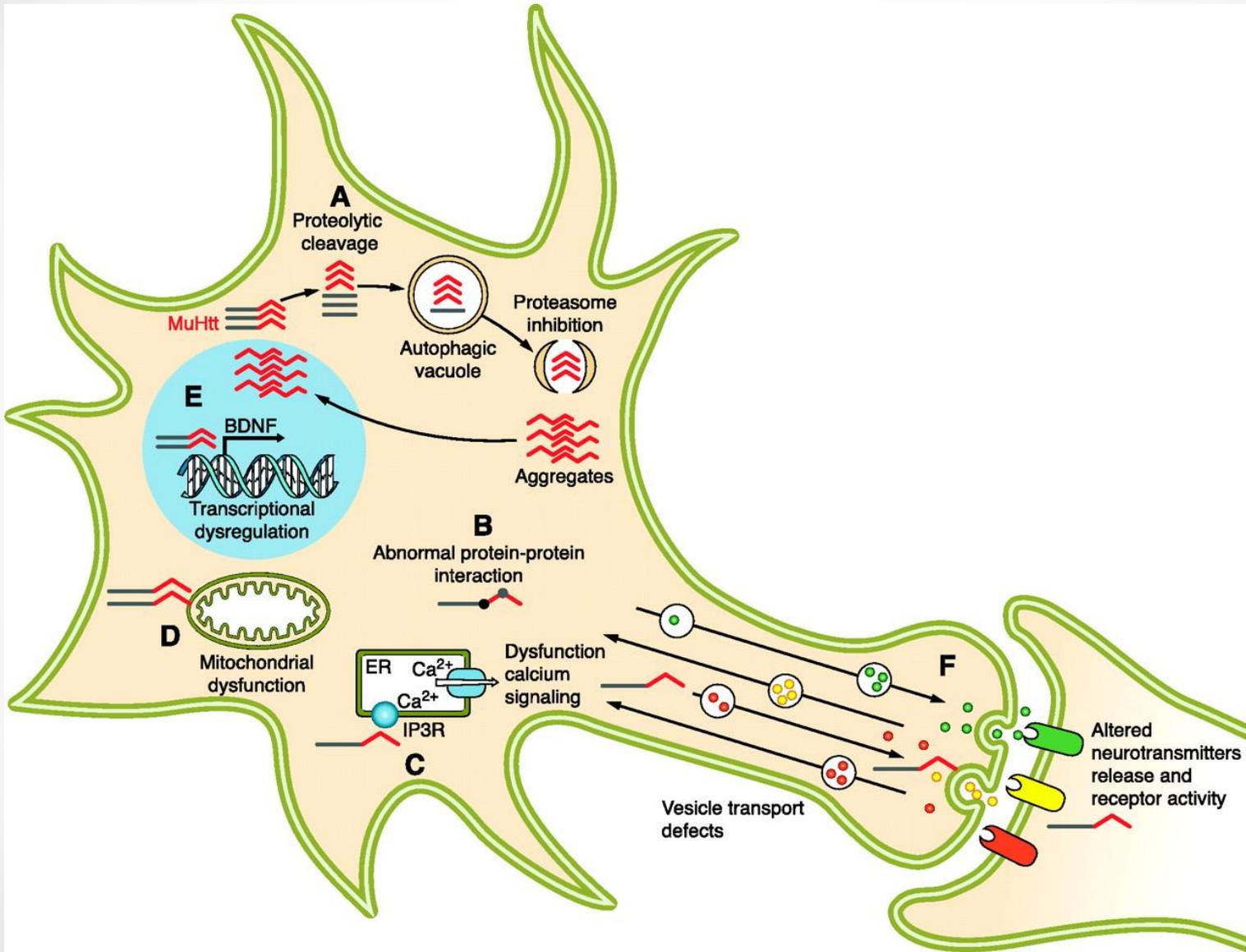
Взаимодействие mHtt с рецептором инозитол – 1,4,5 – трифосфата InsP_3R

- Вызывает высвобождение ионов кальция из внутриклеточных рецепторов.
- Активация дофаминовых рецепторов приводит к дополнительному увеличению ионов кальция.
- Повышение концентрации ионов кальция убивает нейроны.

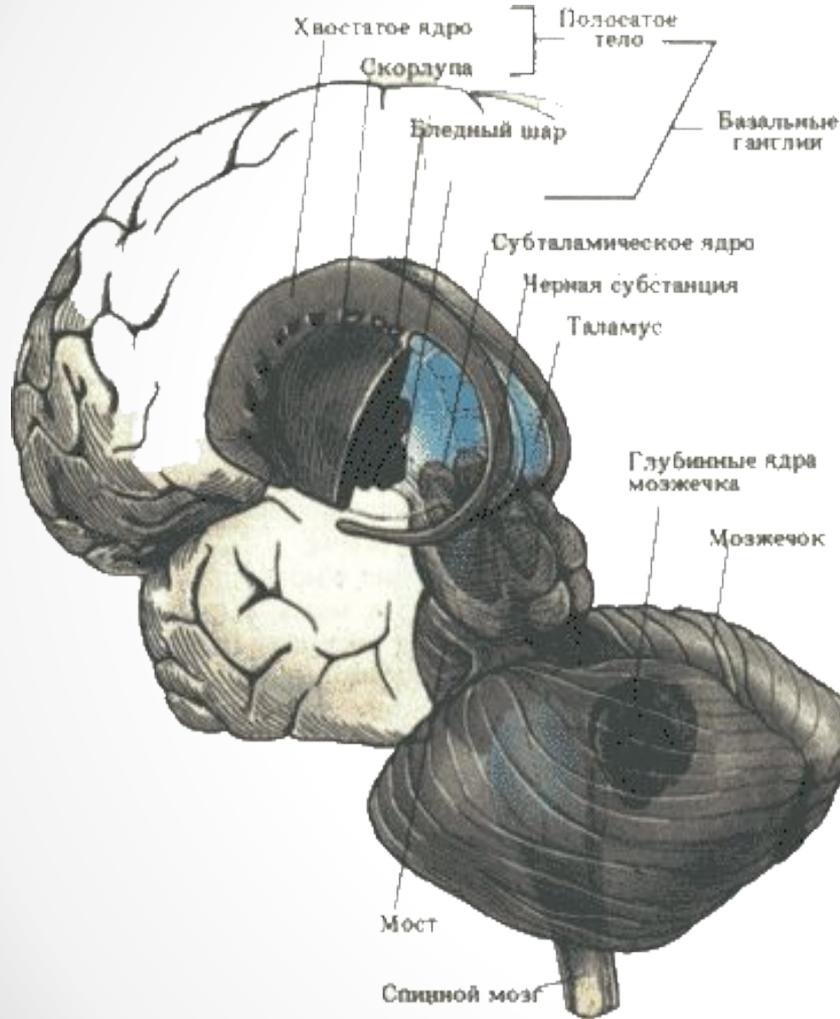
Potential mechanism of cell death in Huntington's disease







Функции полосатого тела (corpus striatum)

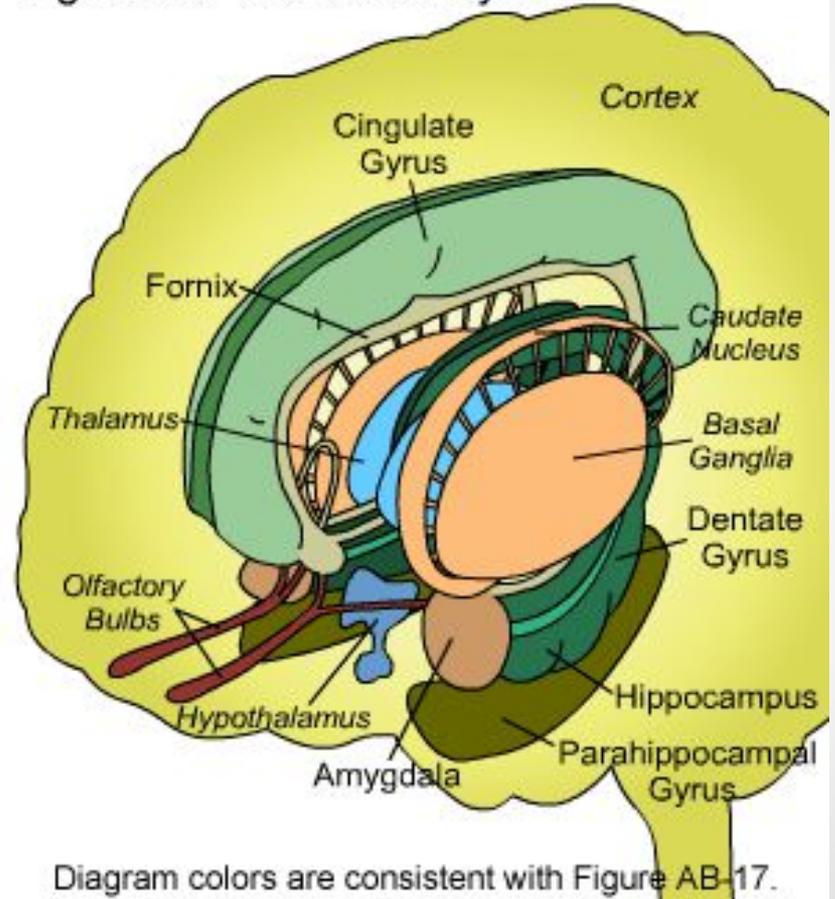


- регулирует мышечный тонус, уменьшая его;
 - участвует в регуляции работы внутренних органов;
 - в осуществлении различных поведенческих реакций;
 - участвует в формировании условных рефлексов.
- влияние mHtt:
- происходит атрофия хвостатого ядра и расширение желудочков.
 - глиоз и гибель нейронов, особенно в хвостатом ядре и скорлупе полосатого тела.

Последствия разрушения полосатого тела

1. гипертонус скелетных мышц.
2. нарушение сложных двигательных реакций и пищедобывающего поведения.
3. тормозится формирование условных рефлексов.

Figure AB-16: Limbic System

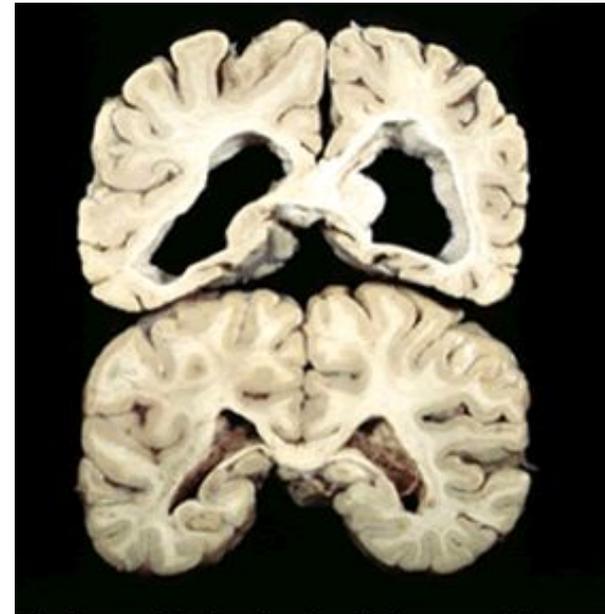
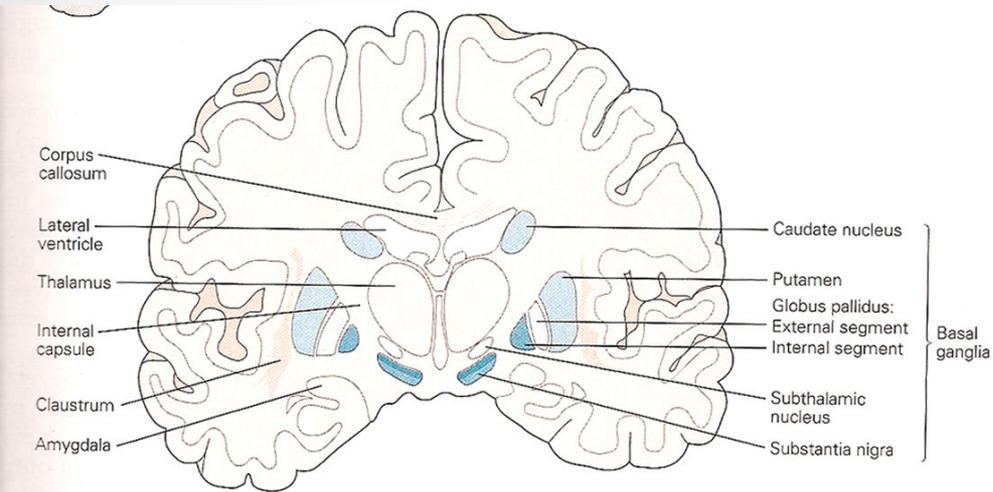


Тип пораженных клеток

Полосатое тело на 96 процентов состоит из срединных шипиковых нейронов (medium spiny neurons)

- больше всего поражаются именно эти нейроны
- затем поражения накапливаются и в других отделах мозга

Уменьшение мозга на 30% при Хорее Гентингтона



HD

Normal

The human brain, showing the impact of HD on brain structure in the basal ganglia region of a person with HD (top) and a normal brain (bottom).

<http://kobiljak.msu.edu>

Физические симптомы

Постепенное начало в возрасте 35-44 года;

Начальная стадия заболевания:

- резкие, хаотичные, бесконтрольные и незавершенные движения,
- потеря координации,
- замедление саккадических движений глаз (механизм последовательной фиксации точек).

При развитии заболевания:

- мышечная атрофия,
- сердечная недостаточность,
- нарушение толерантности к глюкозе,
- потеря веса,
- остеопороз,
- тестикулярная атрофия,

В юношеском варианте хорей Гентингтона скованность движений является доминантным признаком.

Психические симптомы

Когнитивная сфера:

- поражаются способности управления деятельностью и поведением: умение планировать, следовать правилам;
- расстройство познавательных функций: абстрактное мышления, гибкости мышления, нарушения памяти в различных вариациях, приводящих к слабоумию;

Эмоциональная сфера: нарушения: тревога, депрессия, паника, эмоциональный дефицит, агрессия;

Поведенческая сфера:

- невроз навязчивых состояний;
- эгоцентризм, проблемы с узнаванием других людей;
- аддиктивное поведение: алкоголизм, игромания и гиперсексуальность.

Medication

Antipsychotics (hallucinations, delusions, violent outbursts): haloperidol, chlorpromazine, olanzapine (contraindicated if patient has dystonia)

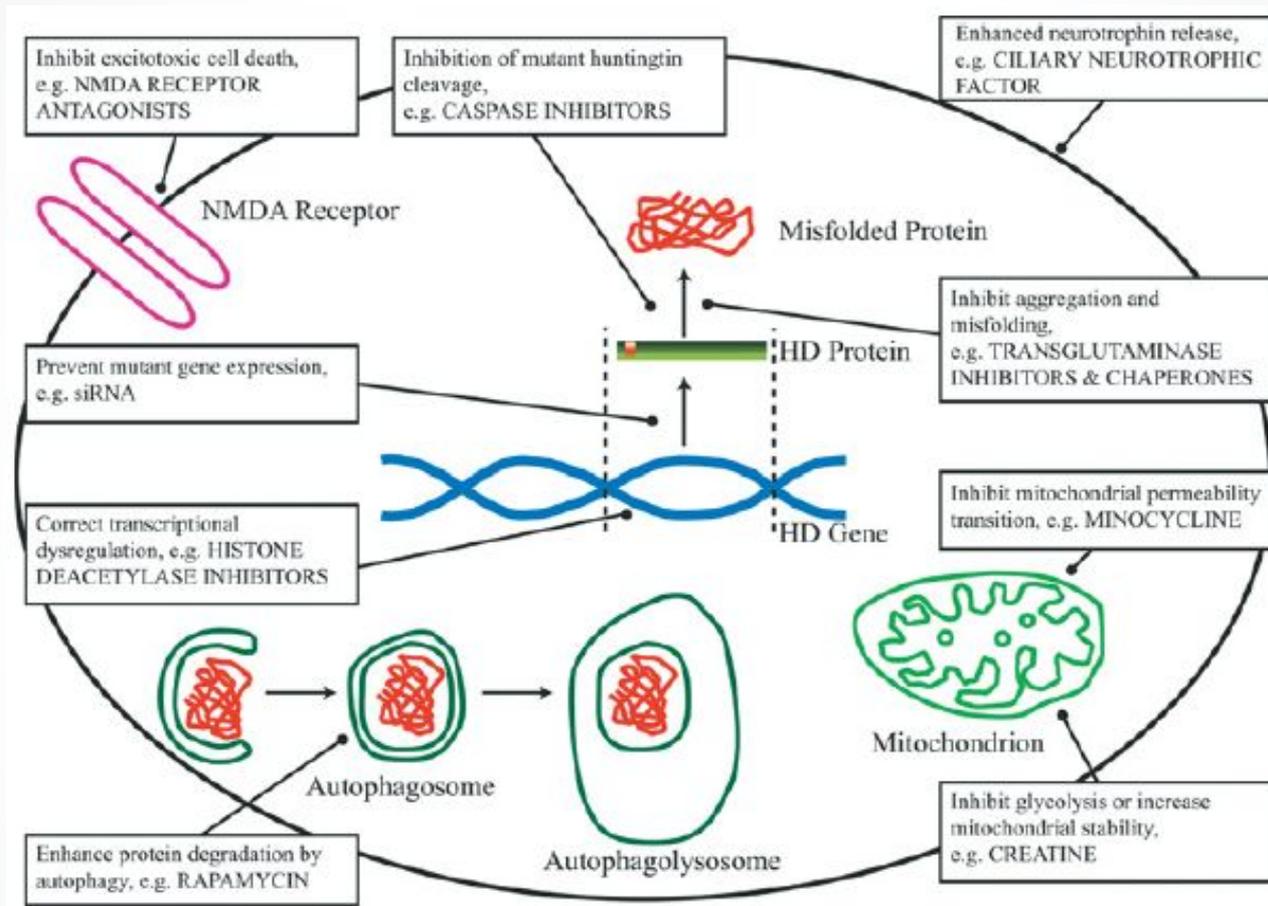
Antidepressants (depression, obsessive-compulsive behavior): fluoxetine, sertraline hydrochloride, nortriptyline

Tranquilizers (anxiety, chorea): benzodiazepines, paroxetine, venlafaxin, beta-blockers

Mood-stabilizers (mania, bipolar disorder): lithium, valproate, carbamazepine

Botulinum toxin (dystonia, jaw clenching)

Potential therapeutic strategies in HD



HD toxicity may be ameliorated by direct modification of the mutant gene or protein. Strategies which seek to achieve this include repression of mutant gene expression, inhibition of aggregation or misfolding, inhibition of the cleavage of the protein to form toxic fragments and increased clearance of the mutant protein by up-regulating autophagy. Alternative strategies depend on mitigating the deleterious effects of the mutant protein by stabilizing mitochondria or correcting transcriptional dysregulation. More general neuroprotective strategies which may be important include attempts to decrease excitotoxic cell death or enhance neurotrophin release. See the text for more details.

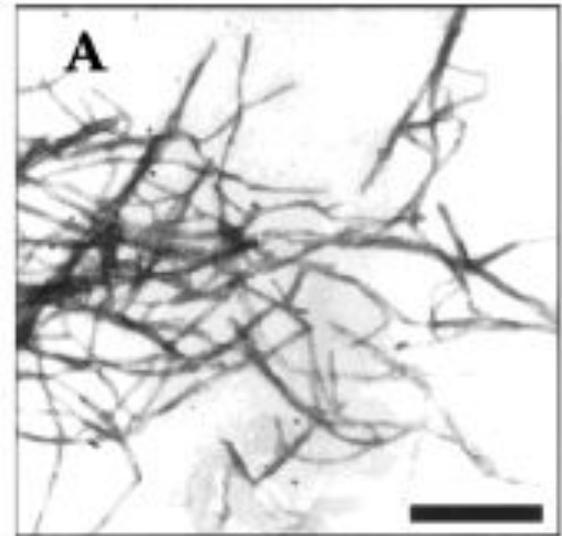
Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона

- Вторая по распространенности среди нейродегенеративных болезней
- α -синуклеин формирует амилоидные фибриллы
- Накапливается в тельцах Lewy в нейронах мозга – отличительная черта



Goedert M, Nat Rev Neurosci.2001,2(7):492-501.



Conway KA, Biochemistry.2000,;39(10):2552-63.

Болезнь Паркинсона - хроническое
нейродегенеративное заболевание, связанное с
нарушением деятельности базальных
ганглиев головного мозга

*Впервые описано в 1817 году английским
врачом Джеймсом Паркинсоном в статье «Эссе
о дрожательном параличе»*

Распространенность

- В России насчитывается до 350000 больных болезнью Паркинсона. В США болезнью Паркинсона страдает около 500000 человек.
- После деменции, эпилепсии и сосудистых заболеваний мозга болезнь Паркинсона является наиболее частой проблемой пожилых людей, о чем свидетельствует ее распространенность в России (данные 1996 года):
 - 1,8 : 1000 в общей популяции
 - 1,0 : 100 в популяции тех, кому за 70
 - 1,0 : 50 в популяции тех, кому за 80

Паркинсона

- В мире в целом насчитывается около 6 миллионов пациентов с болезнью Паркинсона
- В России, по разным (и, скорее всего, неполным) данным, насчитывается от 117000 до 338000 больных БП
- Второе по частоте встречаемости нейродегенеративное заболевание (после болезни Альцгеймера)
- Этнические отличия в частоте заболевания (от 15\100000 в Китае до 100-250\100000 в Европе и США до 600\100000 в Аргентине)
- В среднем в Европе идиопатическим паркинсонизмом страдает не менее 1% лиц в возрасте старше 50 лет и 2-4% лиц с возрасте старше 65 лет
- Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой
- Ожидается, что в следующие 50 лет число пациентов будет расти за счет повышения продолжительности жизни и «омоложения» заболевания
- Но старение само по себе - не причина болезни Паркинсона

Причины болезни Паркинсона

- **Старение**

Тот факт, что некоторые проявления болезни Паркинсона возникают и при нормальном старении, заставляет предполагать, что одной из причин паркинсонизма может быть возрастное снижение активности нейронов мозга.

- **Наследственность**

Уже в течение многих лет обсуждается возможность генетической предрасположенности к болезни Паркинсона и накоплено много информации о наличии мутантных генов, вовлеченных в развитие болезни

- **Токсины и другие вещества**

В 1977 году было описано несколько случаев тяжелого паркинсонизма у молодых наркоманов, принимавших синтетический героин. Этот факт свидетельствует о том, что различные химические вещества могут "запускать" патологический процесс в нейронах головного мозга и вызывать проявления паркинсонизма.

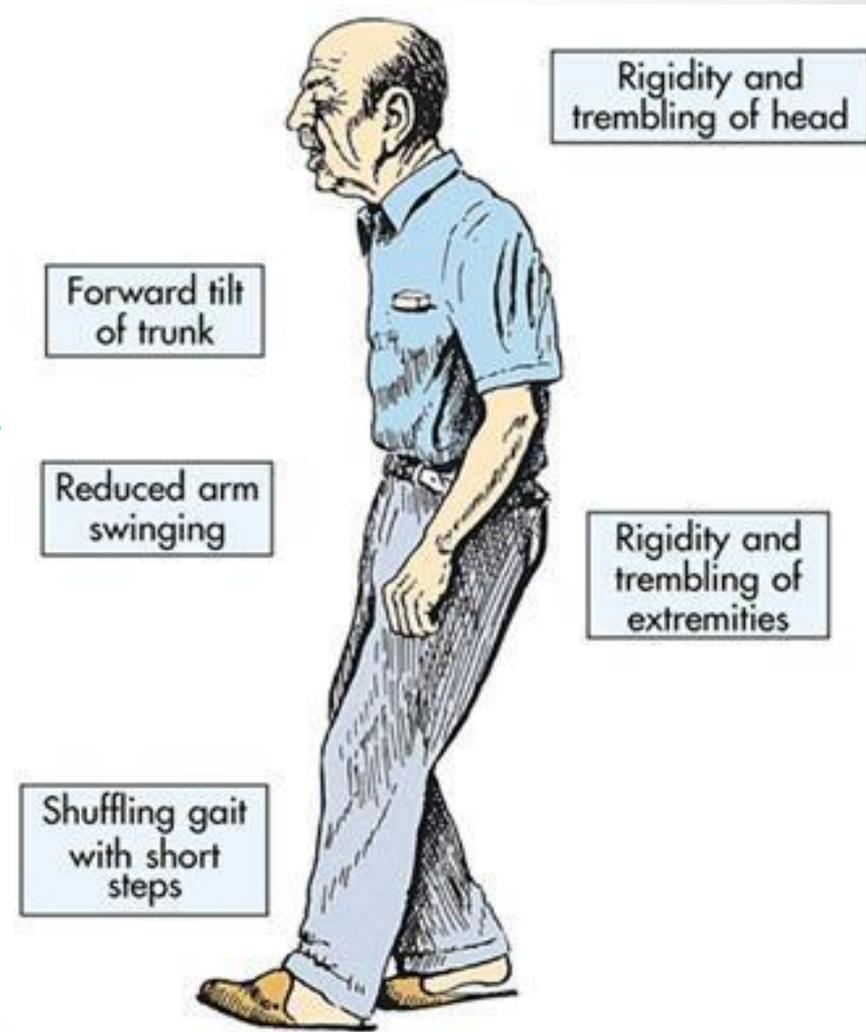
- марганцевый паркинсонизм, связан с употреблением суррогатных наркотических соединений, содержащих марганец.

Главные клинические проявления при болезни Паркинсона

Классическая тетрада моторных признаков

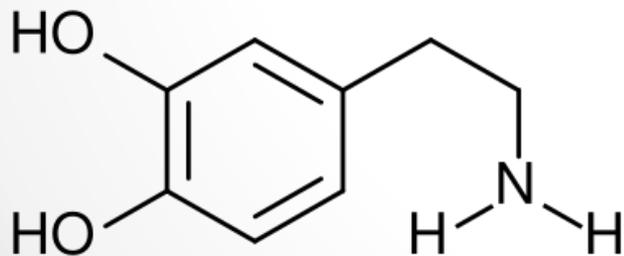
- **гипокинезия** (брадикинезия и олигокинезия);
- **мышечная ригидность** (повышение тонуса скелетных мышц по пластическому типу);
- **тремор покоя** (голова, губы, подбородок, конечности);
- **постуральная неустойчивость** (неспособность удерживать равновесие при изменении позы, шаркающая походка и поза просителя).

Немоторные симптомы
(когнитивные нарушения,
психотические явления, депрессия,
нарушения сна и др.)

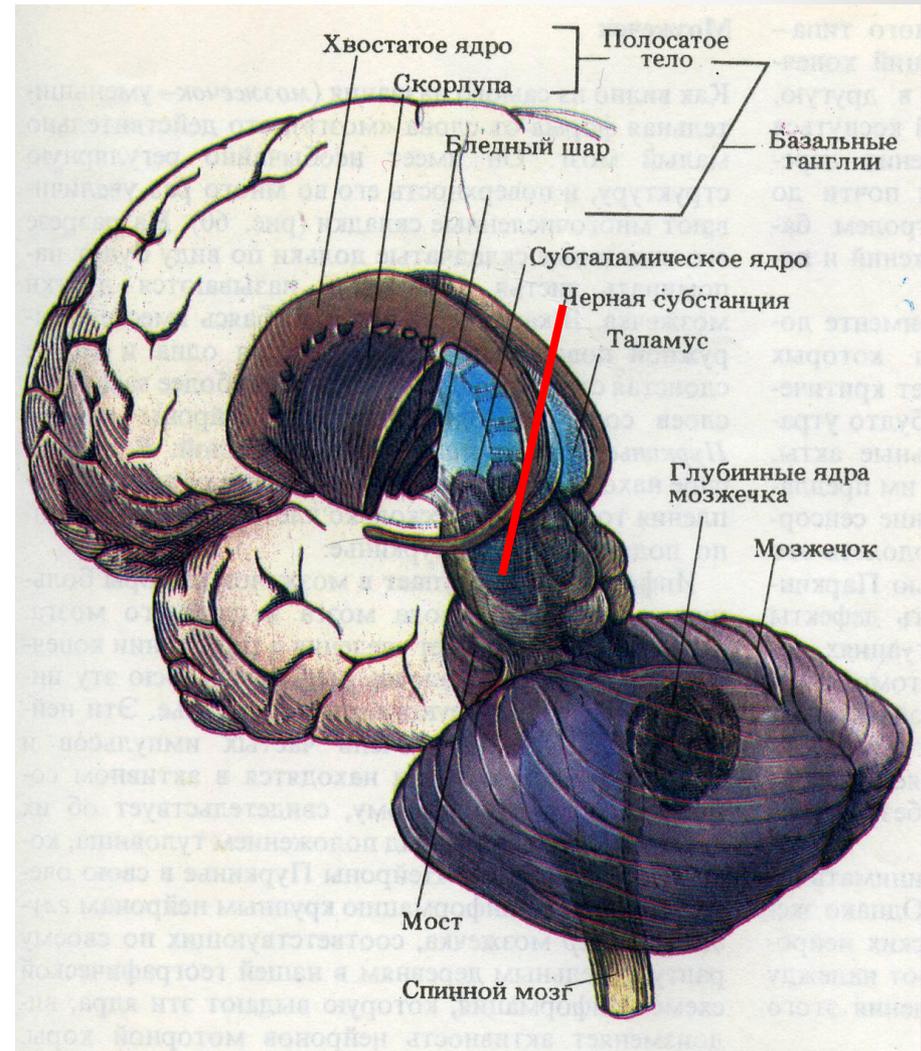


Базальные ганглии

- Базальные ганглии объединяют структуры: хвостатое ядро, скорлупу (вместе - полосатое тело), бледный шар и черную субстанцию. Базальные ганглии получают импульсы от лобной коры, ответственной за контроль произвольных движений, и опосредуют обратный непроизвольный контроль за движениями через премоторную кору и таламус.



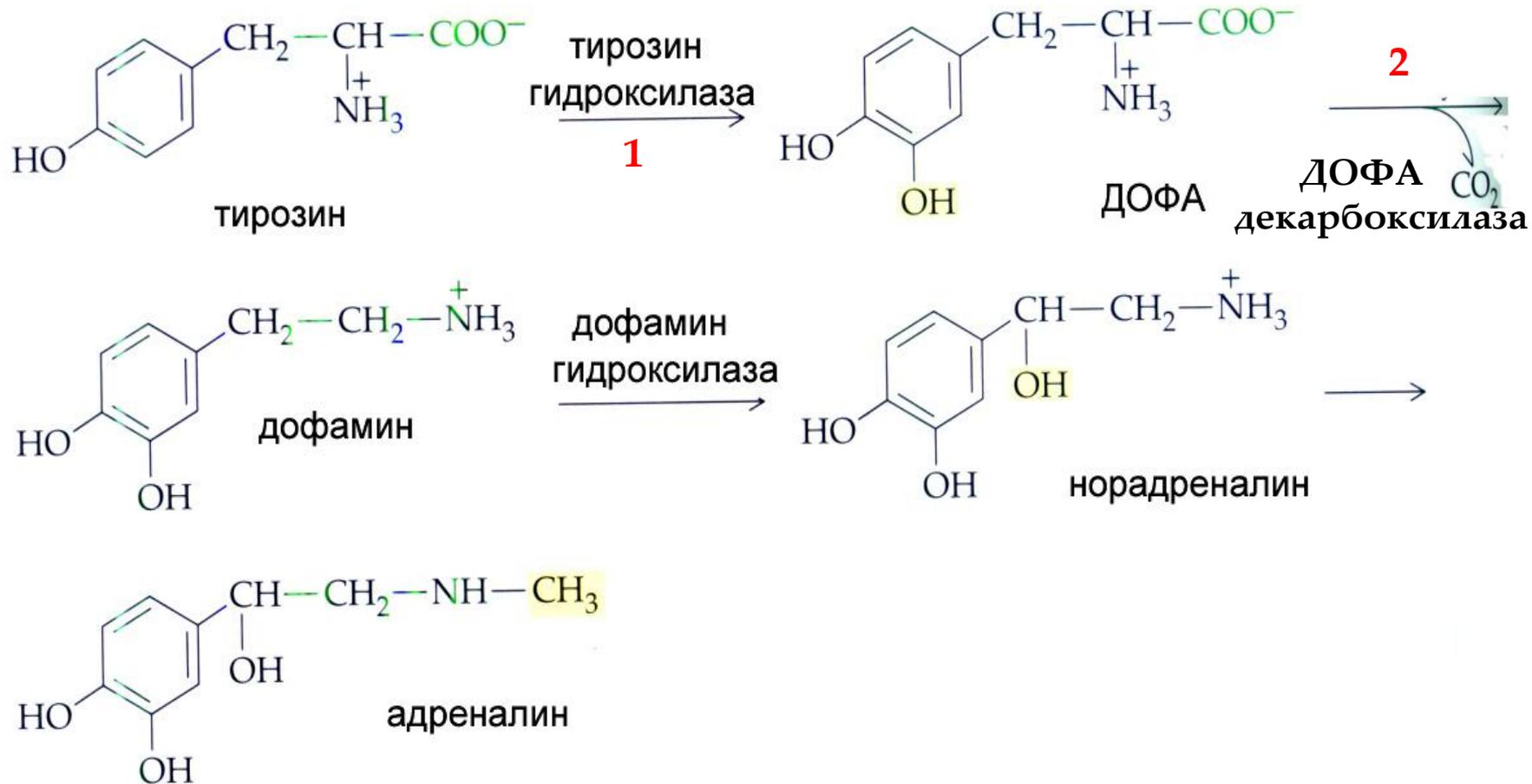
дофамин



Физиологическими антагонистами дофамина в экстрапирамидной системе являются [ацетилхолин](#) и ГАМК

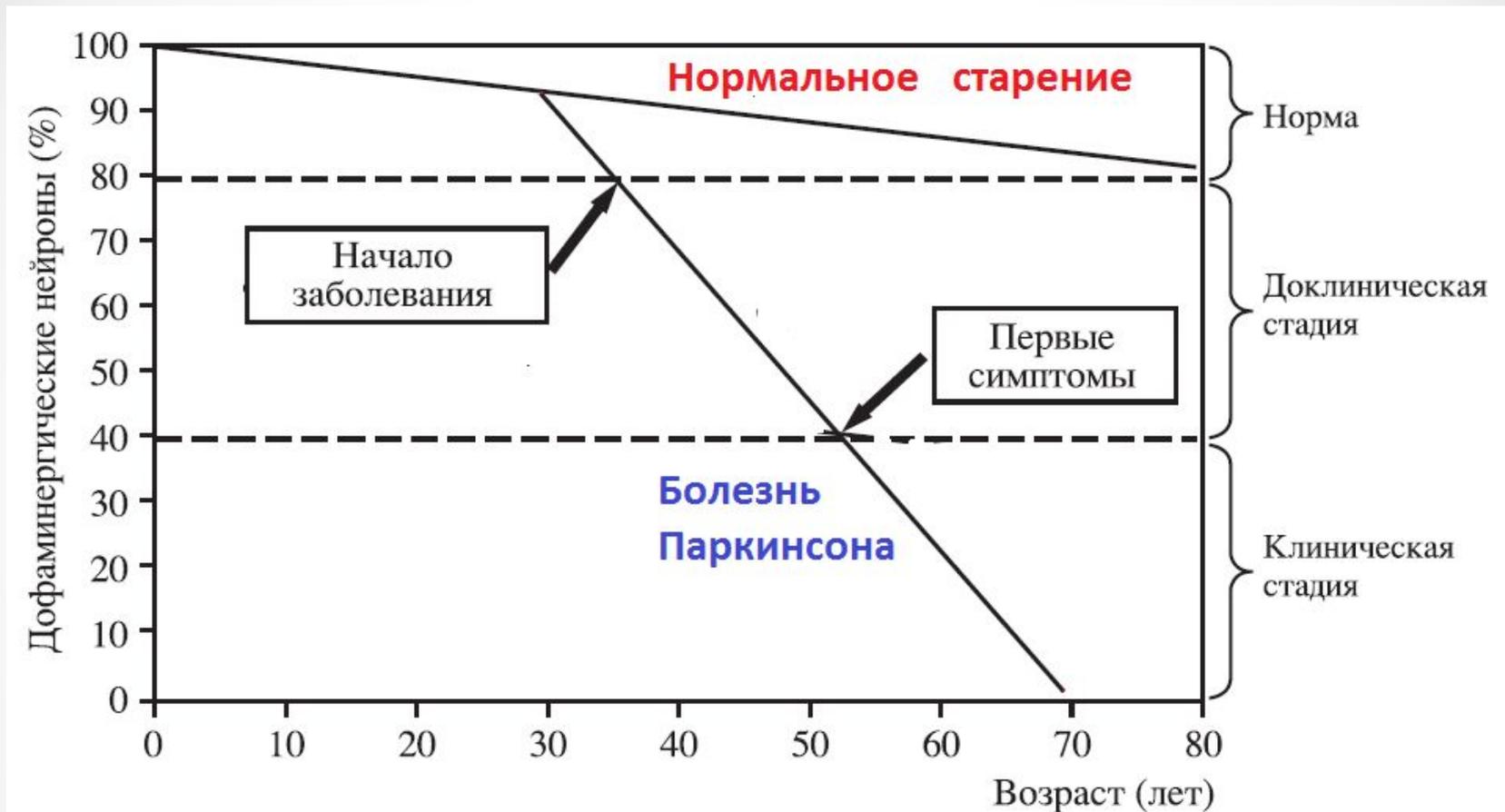
Синтез дофамина и адреналина

3,4-диоксифенилаланин



При болезни Паркинсона тельца Леви в первую очередь наблюдаются в области черной субстанции - где они связаны с дегенерацией дофаминергических нейронов

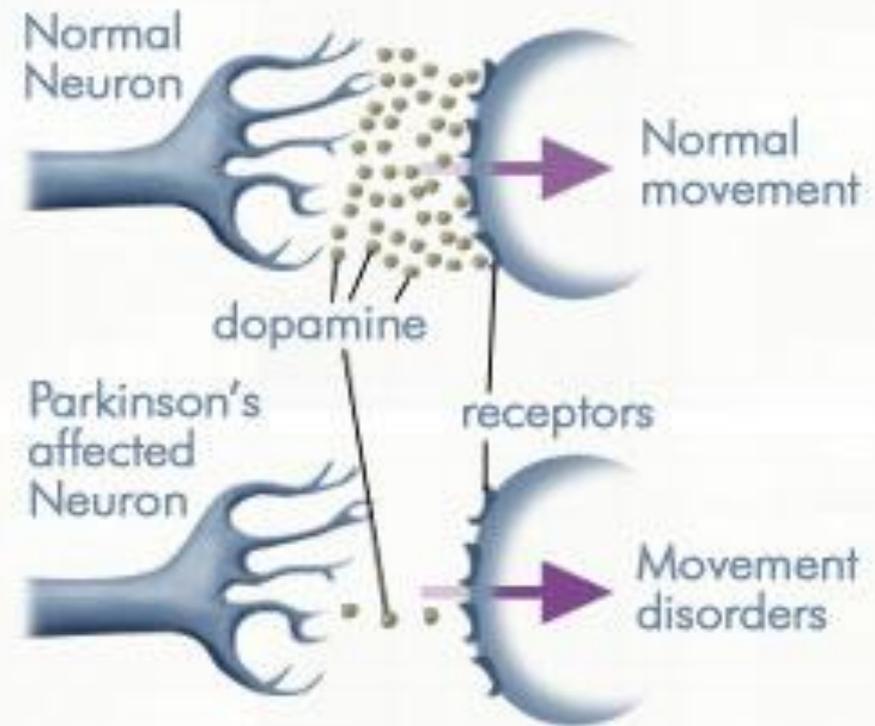
Но процесс дегенерации не ограничивается ДА-ергическими нейронами в SN и других отделах мозга и распространяется со временем на нейроны в голубом пятне ствола мозга и НТ-ергические нейроны ядра шва, а также на нейроны периферической нервной системы в сердце, ЖКТ и других внутренних органах



Считается, что характерные для БП клинические признаки проявляются при гибели приблизительно 60% дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции и 80%-ном снижении уровня дофамина в полосатом теле.

- Дофамин производится в дофаминергических нейронах, которых в мозге около 7 тысяч. Дофаминергические нейроны (как и многие другие) не воспроизводятся.
- Однако ни в одном из проведенных исследований не было достоверно показано, что болезнь Паркинсона связана с потерей именно дофаминергических нейронов, зато было продемонстрировано существенное снижение активности дофаминергических нейронов, что часто вызвано снижением активности ферментов, обеспечивающих синтез дофамина.

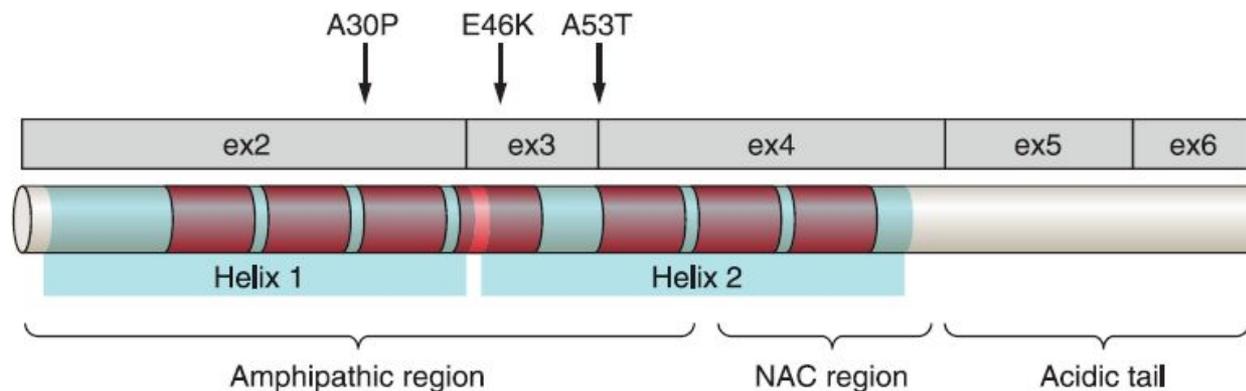
Dopamine levels in a normal and a Parkinson's affected neuron.



Первый ген болезни Паркинсона –

ген *SNCA* (Polymeropoulos et al, 1967)

Точковые мутации



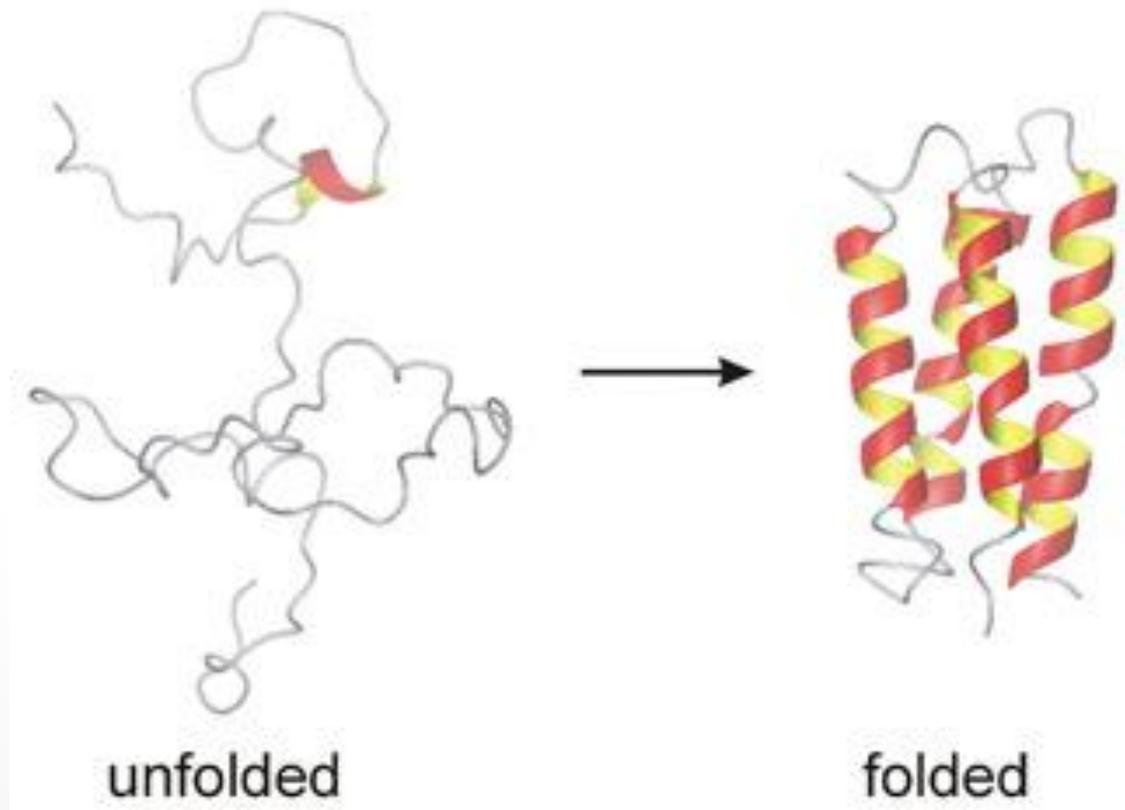
KTKEGV repeats

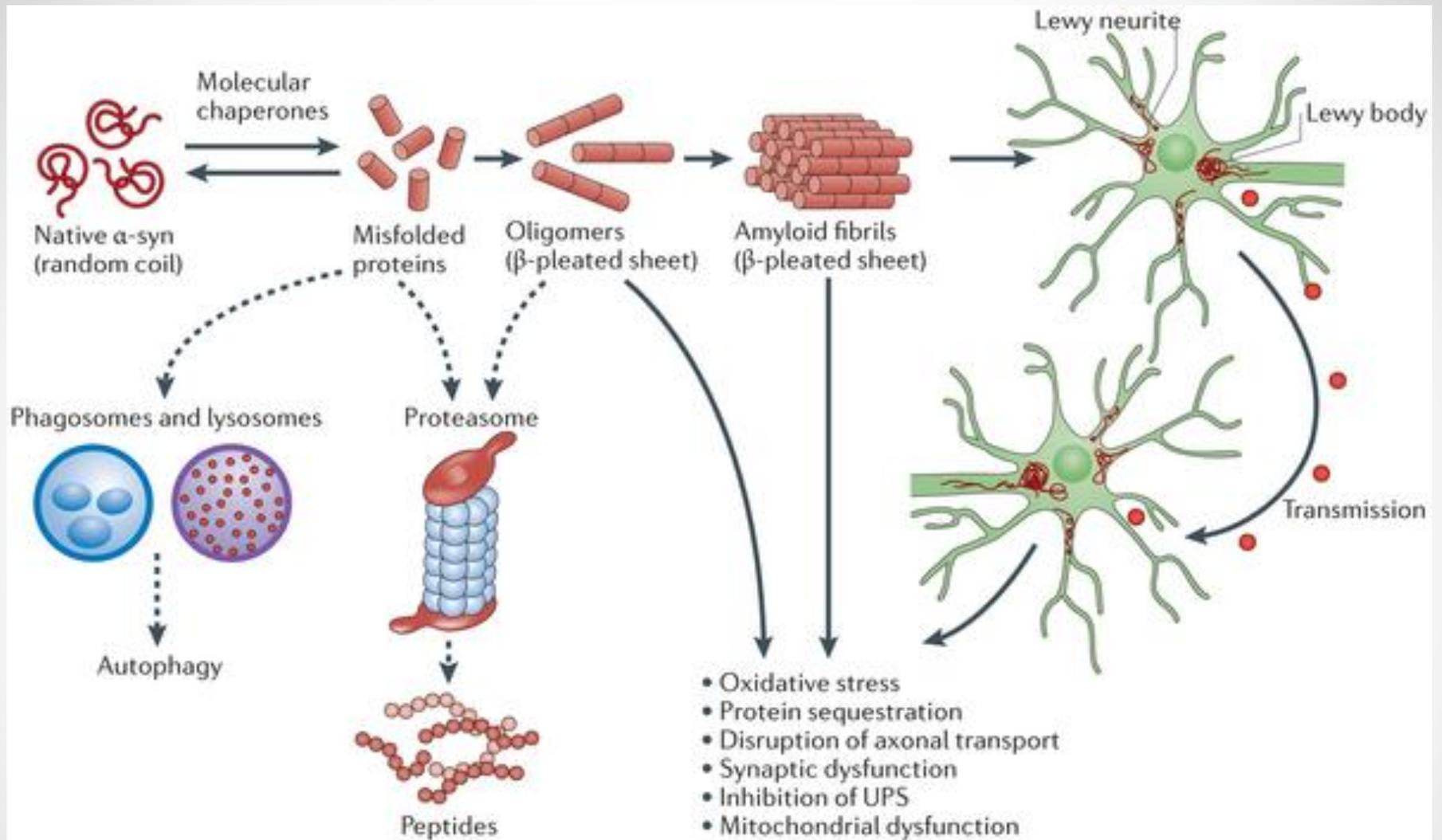
Геномные
дупликации
и трипликации



Только мутация A53T найдена более чем в одной семье
Дупликации и трипликации - примерно 2% всех
семейных случаев БП

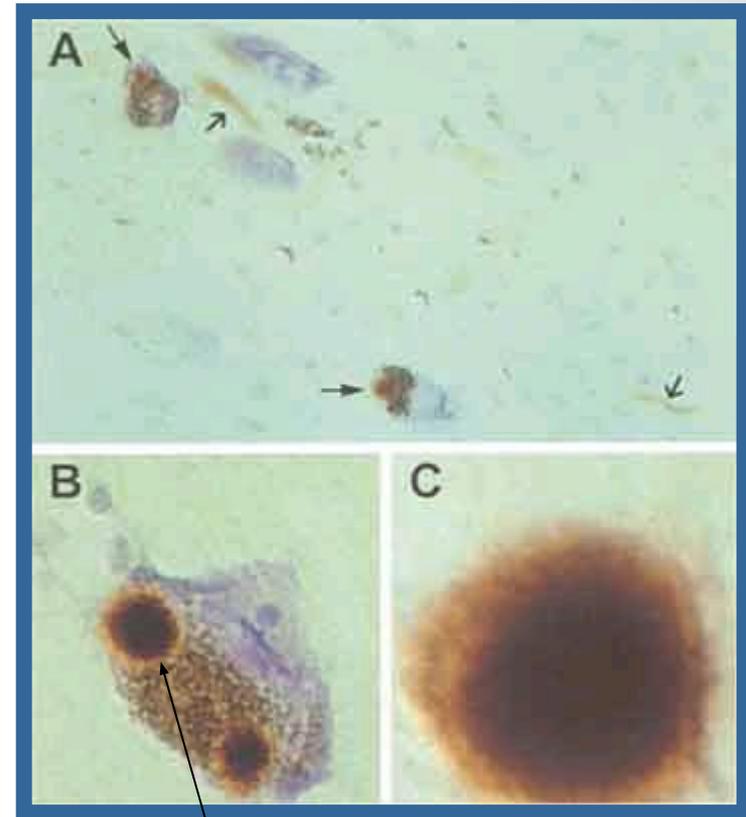
Альфа-синуклеин





Тельца Леви

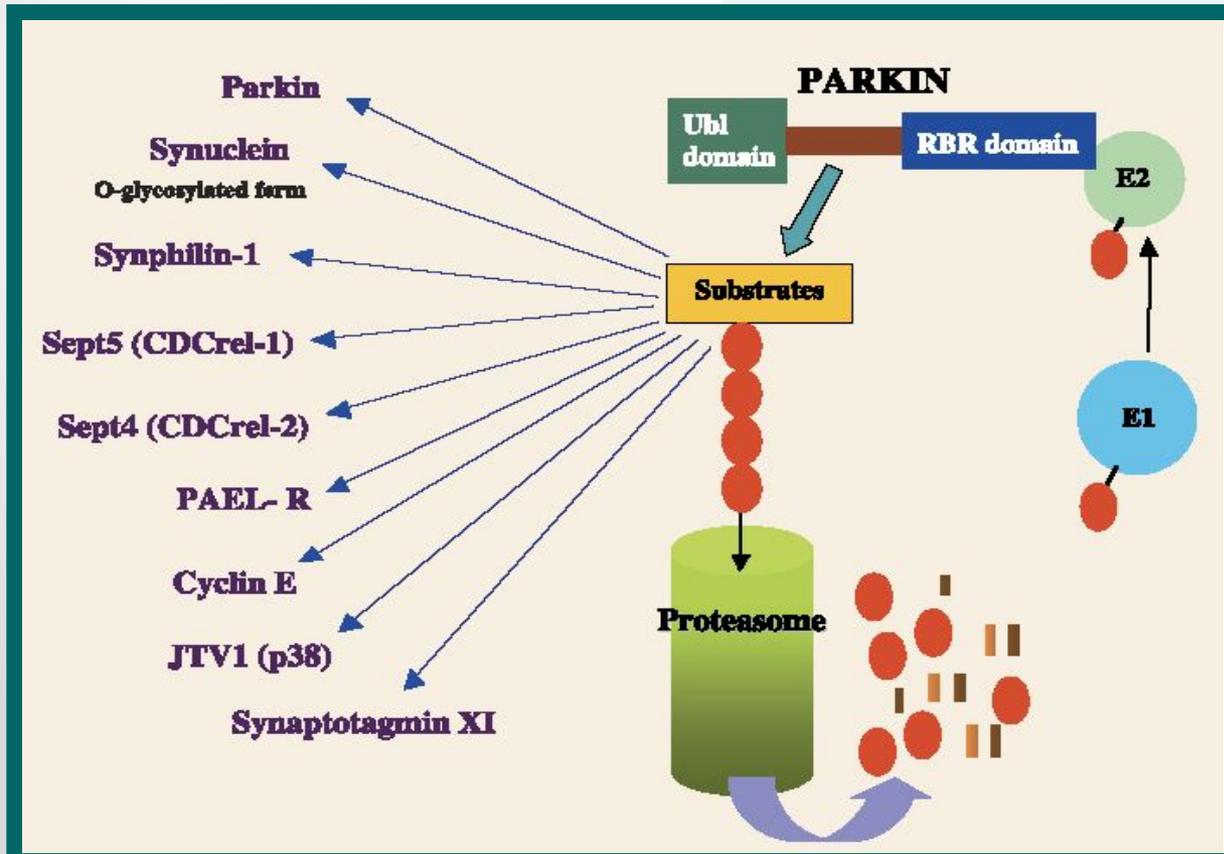
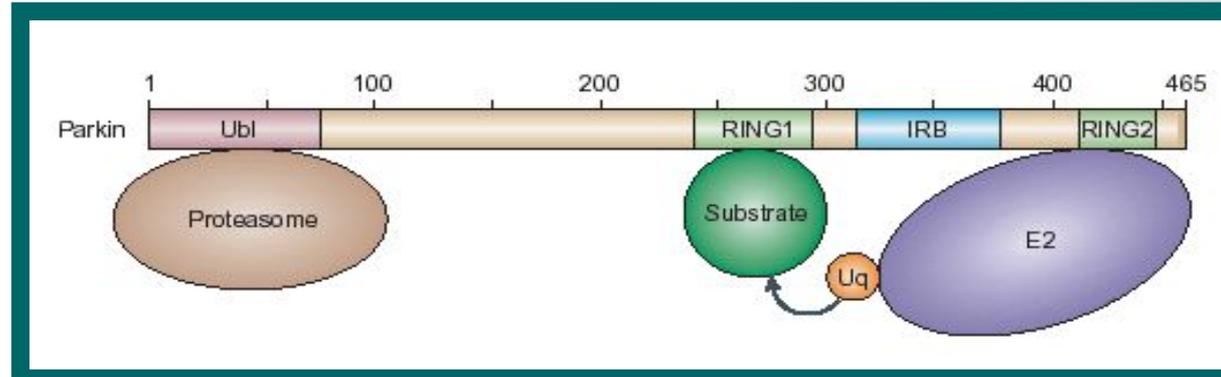
- При болезни Паркинсона в цитоплазме дофаминергических нейронов образуются тельца Леви, которые описываются как агрегаты, содержащие остатки клеток. Они являются симптомом, свидетельствующим о распаде клеток. Состоят из плотно агрегированных филаментов включающих убиквитин, альфа-синуклеин и белки нейрофиламентов.
- Однако тельца Леви не уникальны для болезни Паркинсона, они встречаются и при других нейродегенеративных заболеваниях, в частности, при болезни Альцгеймера.



Lewy body

Паркин

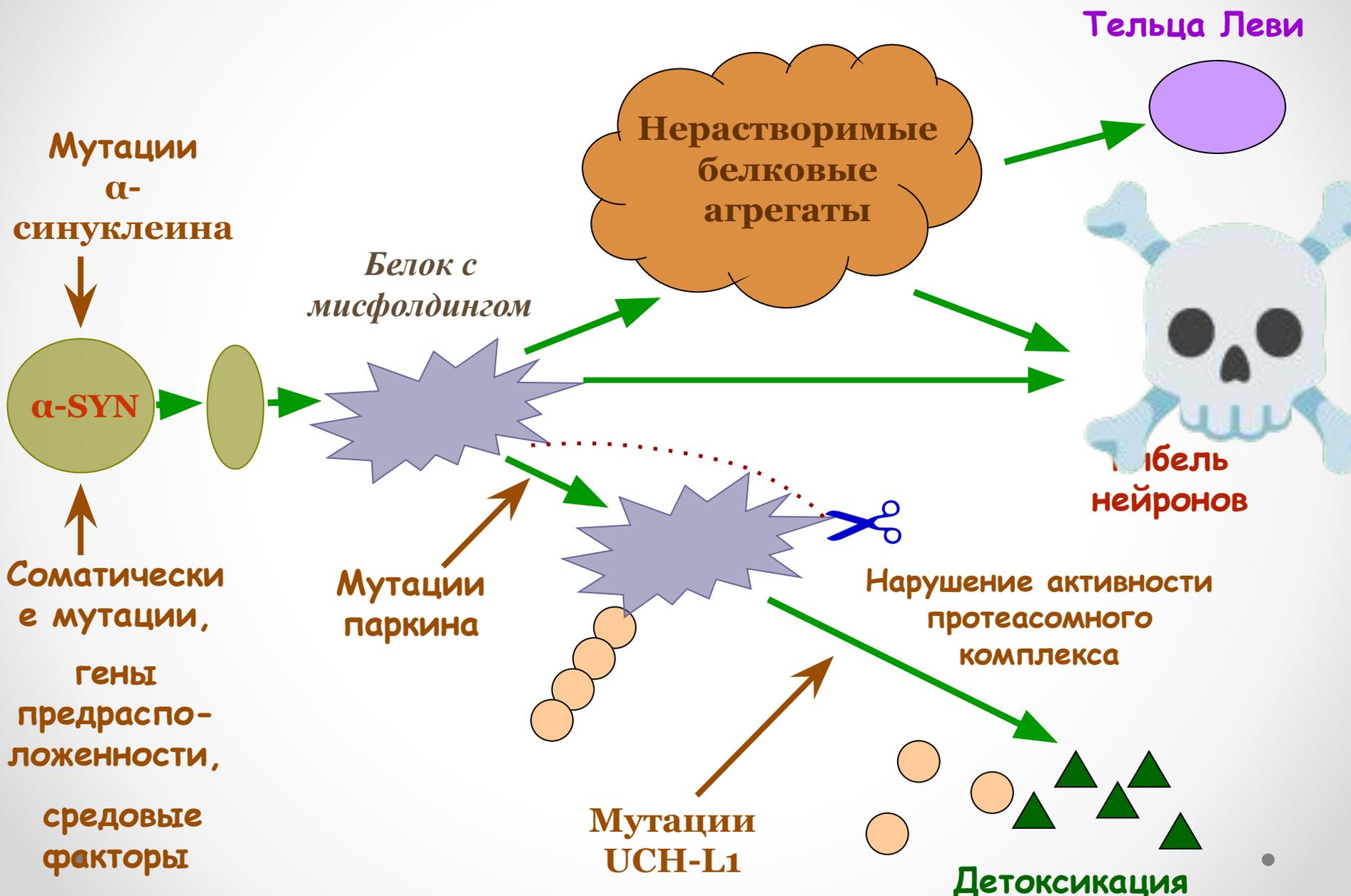
- Идентифицирован в 1997 г. (Tohru, et. al., *Nature*)
- 12 экзонов, 465 АА
- E3 убиквитин лигаза



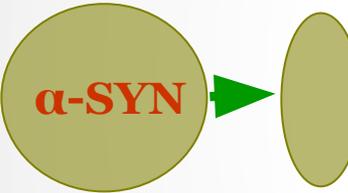
Непосредственной функцией паркина является перенос убиквитина с убиквитин-конъюгирующего фермента (E2) на специфичные субстраты.

Мутации в белке-паркине

- Показано, что белок паркин является важнейшим звеном системы клеточной защиты и, в частности, непосредственно участвует в деградации α-синуклеина – классического белкового маркера болезни Паркинсона в составе характерных интранейрональных включений (телец Леви)
- Паркин играет роль в одном из основных этапов метаболизма клетки - **протеасомной** деградации белков . Многие клеточные белки конъюгируют с мультимерами убиквитина , вследствие чего наступает деградация белков в протеосомах .



Мутации α-синуклеина



Соматически е мутации, гены предрасположенности, средовые факторы

Белок с мисфолдингом

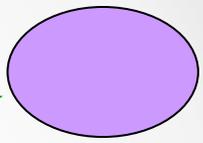


Мутации паркина

Мутации UCH-L1

Нарушение активности протеасомного комплекса

Тельца Леви



Детоксикация

Гены, дефекты в которых приводят к БП

- *Гены транспорта и метаболизма дофамина*
 - моноаминоксидазы А и В
 - катехол-О-метилтрансфераза
 - тирозингидроксилаза
 - транспортеры дофамина
 - дофаминовые рецепторы D2, D3, D4 и D5
- *Митохондриальный геном*
 - тРНКГлу
 - митохондриальная ДНК (отдельные полиморфизмы)
 - комплекс I электронной дыхательной цепи
 - цитохром с оксидаза
- *Другие гены*
 - NO-синтазы (nNOS, iNOS)
 - аполипопротеин E
 - нейротрофические факторы
- Носительство неблагоприятных аллельных вариантов данных генов достоверно повышает риск заболевания т.е. формирует генетическую предрасположенность к болезни Паркинсона,

Связь между старением и болезнью

Паркинсона

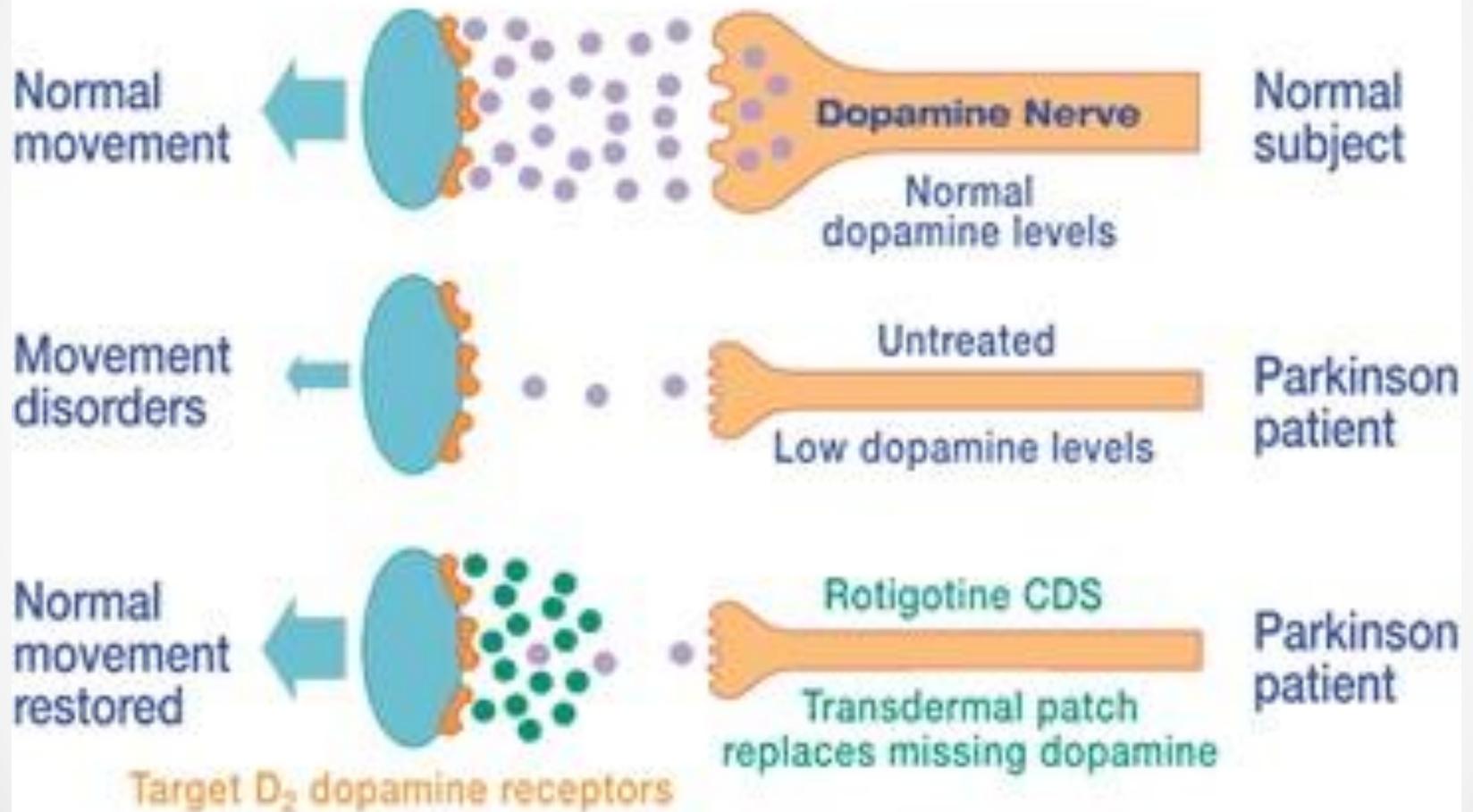
- Исследуя мутации в митохондриальной ДНК (мтДНК) нейронов мозга, две независимых лаборатории получили интересные результаты о причинах старения и болезни Паркинсона
- Объектом исследований был головной мозг умерших людей, а именно *substantia nigra*.
- Исследования митохондрий в нейронах черной субстанции показали быстрое накопление делеций с возрастом. Оказалось также, что некоторые нейроны имеют сильный дефицит цитохром с оксидазы (СОХ). Анализ показал, что нейроны черной субстанции у людей, погибших от болезни Паркинсона, содержат более 60% мутантной мтДНК, и делеции находятся в области генов, кодирующих субъединицы цитохром с оксидазы.

Лечение болезни Паркинсона

- Средства с антиоксидантным эффектом (альфа-токоферол, тиоктовая кислота, десфероксамин, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) типа В;
 - агонисты дофаминовых рецепторов;
 - ингибиторы транспорта дофамина;
 - антагонисты возбуждающих аминокислот (амантадин, будипин, ремацемид, ри-лузол);
 - трофические факторы (глиальный нейротрофический фактор, мозговой фактор роста, фибробластный фактор роста);
 - противовоспалительные средства (ингибиторы синтетазы азота, иммунофилины, талидомид).

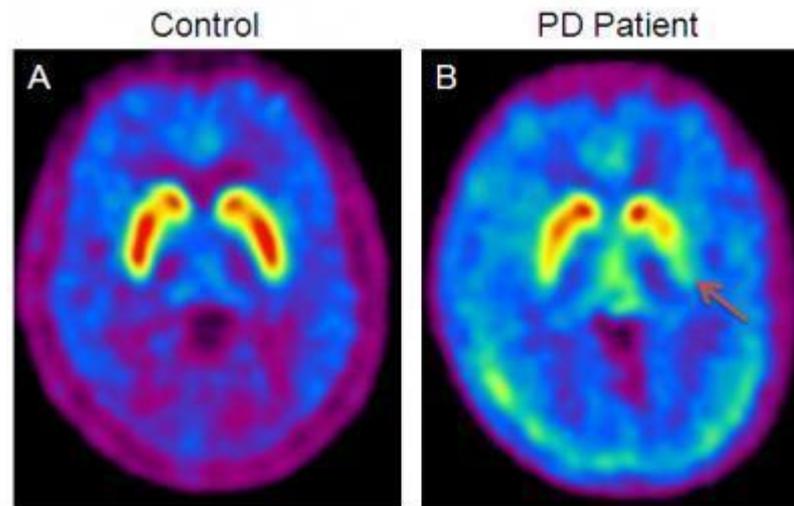
Anti-Parkinson Therapy

Parkinson's Disease - Loss of Brain Dopamine



РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

- В принципе есть идеальный метод диагностики дисфункции ДА-нейронов - ПЭТ или ОФЭКТ сканирование с флюоро-DOPA



**НО ЭТОТ МЕТОД НЕ ПРИГОДЕН ДЛЯ
МАССОВОГО СКРИНИНГА**

Массовый скрининг:

быстро - просто - относительно дешево

- Нарушение обоняния
- Обстипация (запоры)
- Нарушения сна (парадоксальный сон без мышечной атонии)
- Изменение ЭЭГ
- Биохимические маркеры периферической крови (метаболиты дофамина, гормоны гипофиза, специфические белки (альфа-синуклеин))
- Провокационные тесты (выявление латентного тремора, временное блокирование тирозин гидроксилазы и др.)

Роль диеты в профилактике

нейродегенеративных заболеваний

- Согласно результатам недавнего исследования, регулярное употребление рыбы, фруктов и овощей предотвращает развитие нейродегенеративных заболеваний, в частности, деменции. При этом риск снижается на 60%, отмечают специалисты.

Ученые утверждают, что рацион питания, богатый рыбой, жирными кислотами ряда омега-3, фруктами и овощами, гарантирует защиту человека от развития деменции и болезни Альцгеймера, тогда как частое потребление омега-6 жирных кислот угрожает ухудшением памяти в зрелом возрасте. Об этом заявляют ученые из Национального университета медицинских исследований Франции

**I TOLD YOU
THAT I DO NOT
HAVE
ALZHEIMER'S.
I HAVE
" SOME - TIMERS "
SOMETIMES I
REMEMBER AND
SOMETIMES I DON'T!!**



www.facebook.com/ShutUpImStill