



Болезнь Паркинсона:

д.б.н. Шадрина Мария Игоревна





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»

Но - описания аналогичного заболевания есть в «Аюрведе» и в китайском медицинском трактате «Nei Jing»



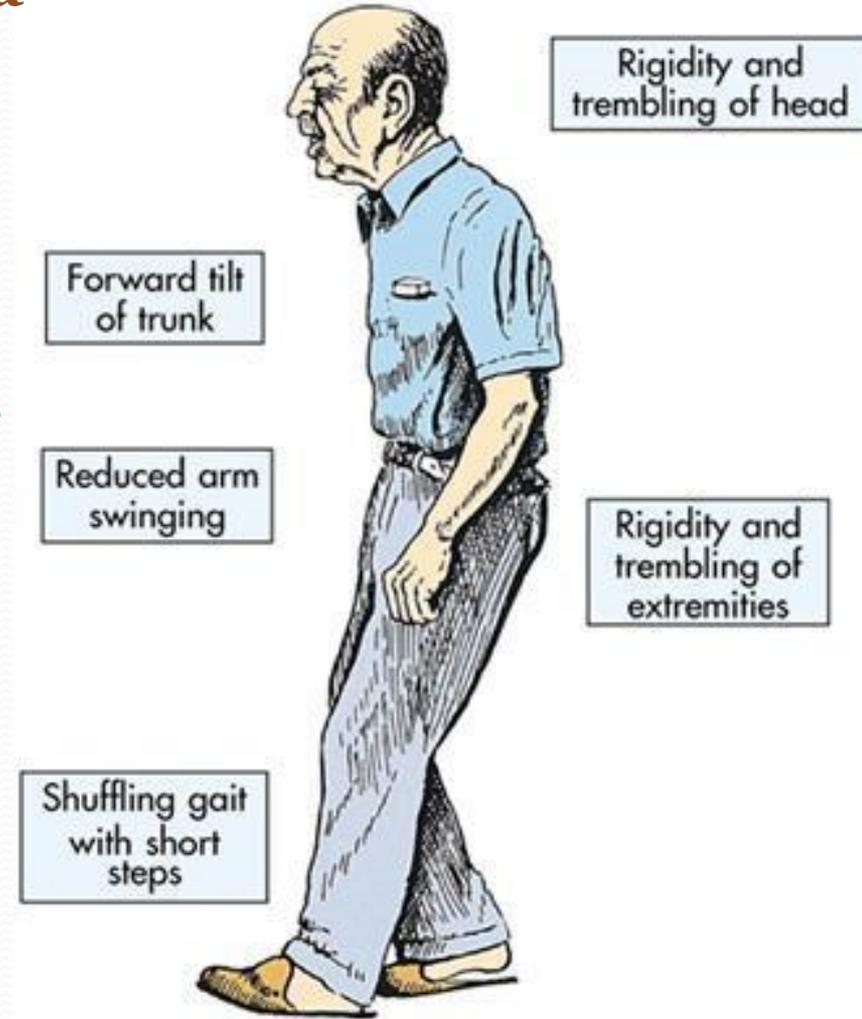
«ДОРОЖНАЯ КАРТА» ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

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.)



Эпидемиология болезни 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



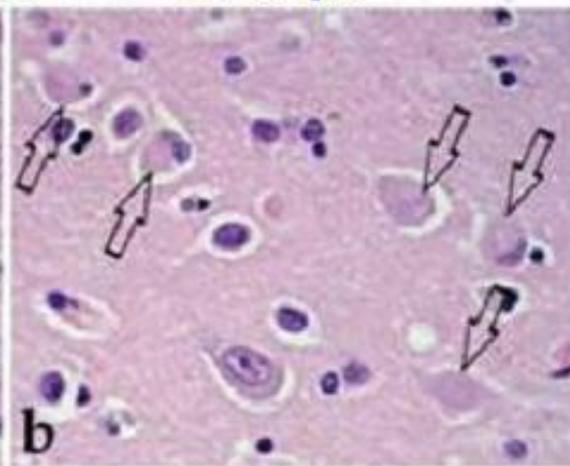
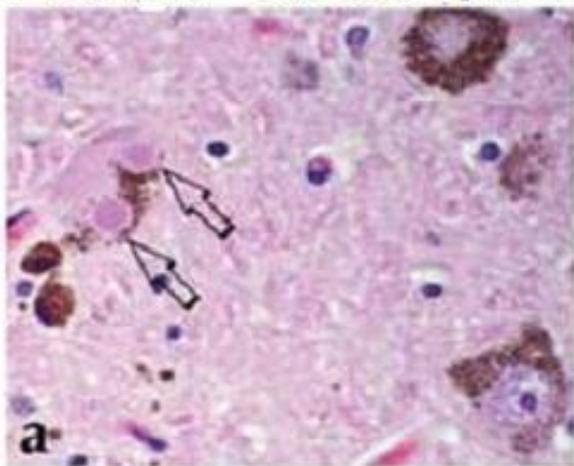
«ДОРОЖНАЯ КАРТА» ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

ТЕЛЬЦА ЛЕВИ

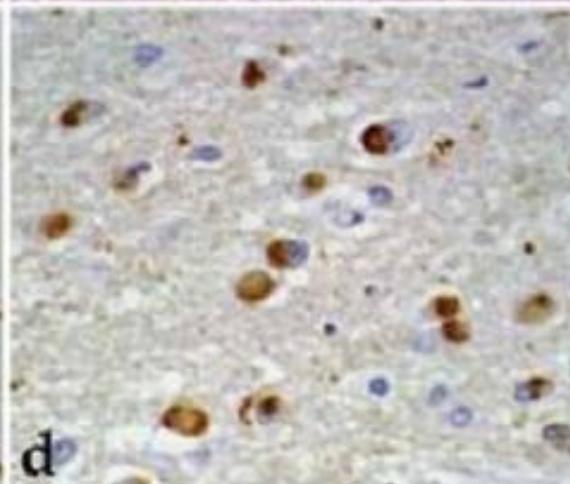
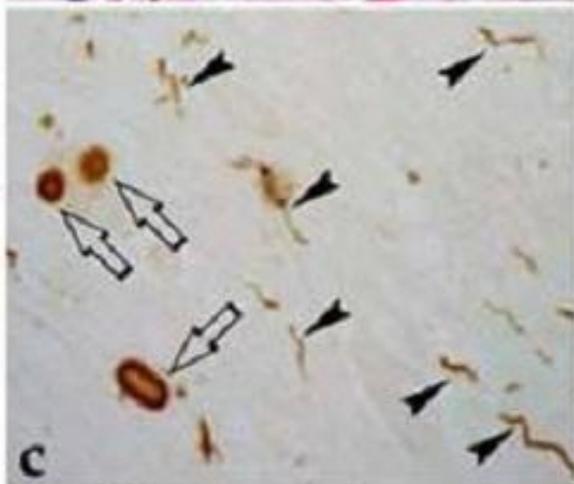
в стволе мозга при БП

в коре

ГЭ



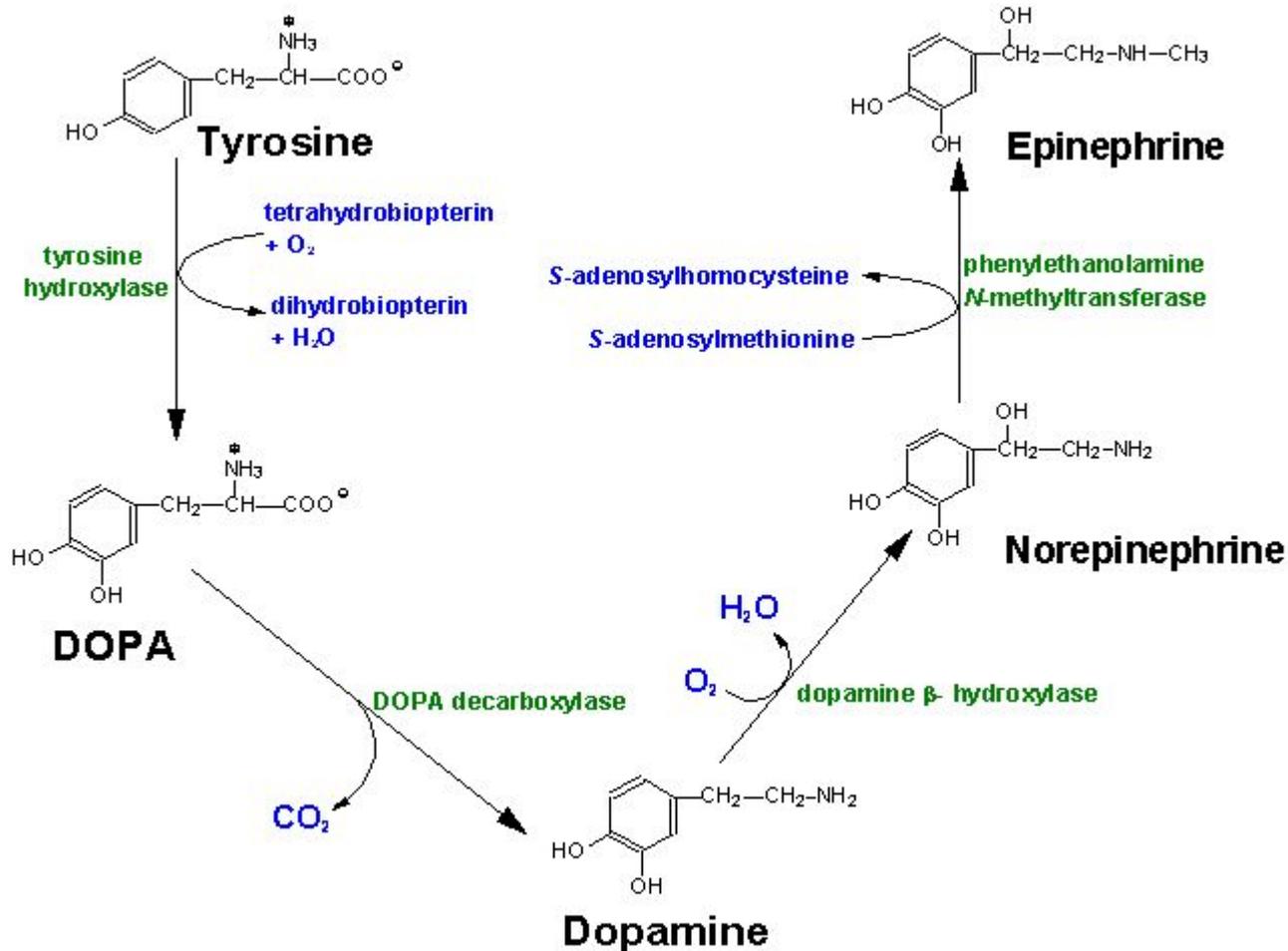
SNCA



Тельца Леви - главная гистопатологическая характеристика БП. Главный компонент - альфа-синуклеин, кроме него в состав телец входит более 10 белков

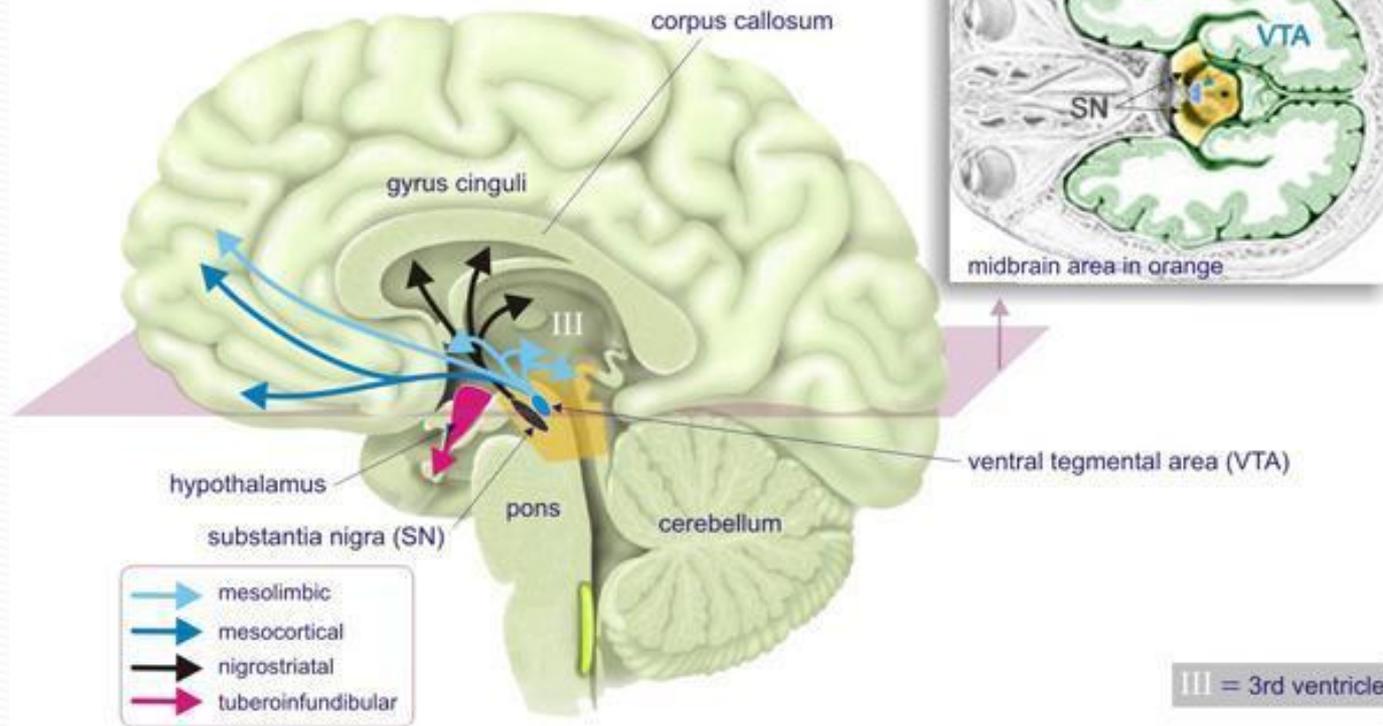
НО:

Далеко не всегда у пациентов с БП при аутопсии находят тельца Леви; Тельца Леви находят не только при БП



При БП из-за гибели ДА-ергических нейронов в SN происходит снижение уровня дофамина в черной субстанции и стриатуме

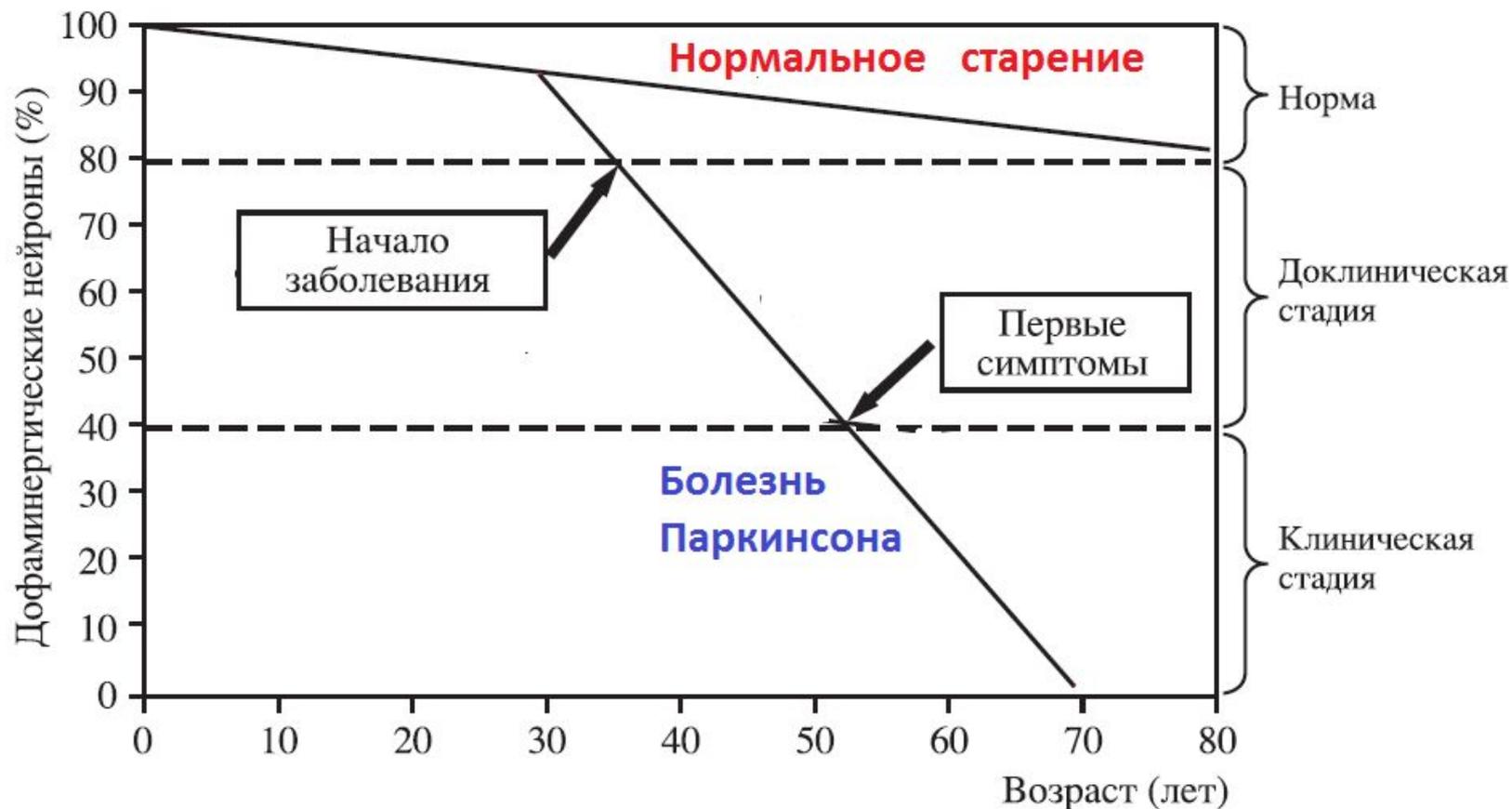
reward circuits employing dopamine



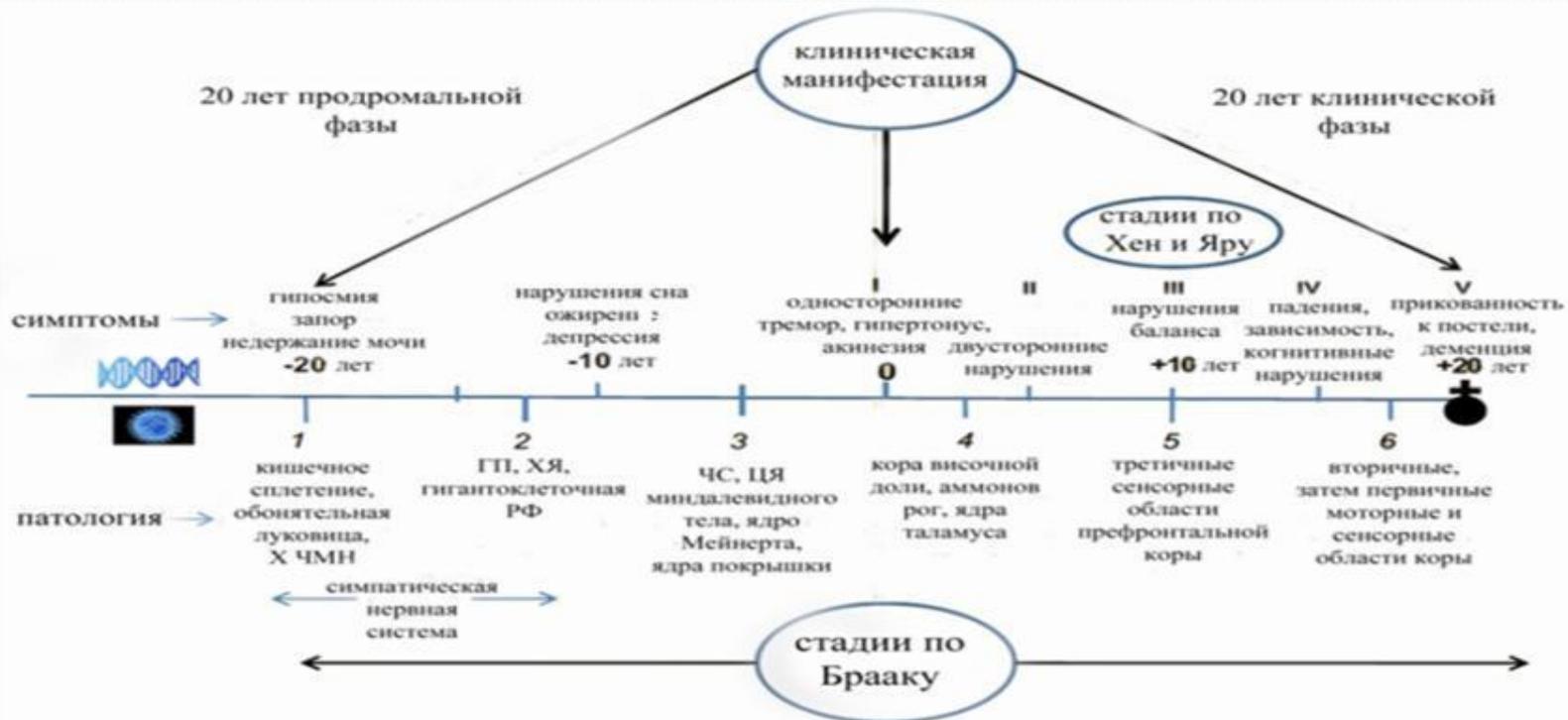
Нигростриатная ДА система контролирует активность ГАМК и глутаматергических синапсов неостриатума, которые в свою очередь активируют таламокортикальные сети и регулируют моторное поведение.

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 НА-ергические 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.



Х ЧМН – моторный компонент 10-го черепно-мозгового нерва, ГП – голубое пятно, ХЯ – хвостатое ядро, РФ – ретикулярная формация, ЧС – чёрная субстанция, ЦЯ – центральное ядро.

Стадии развития болезни Паркинсона по Хену и Яру (сверху) и по Брааку (снизу)



«ДОРОЖНАЯ КАРТА» ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В большинстве случаев болезнь Паркинсона носит спорадический характер и обусловлена взаимодействием генетической конституции организма и факторов внешней среды

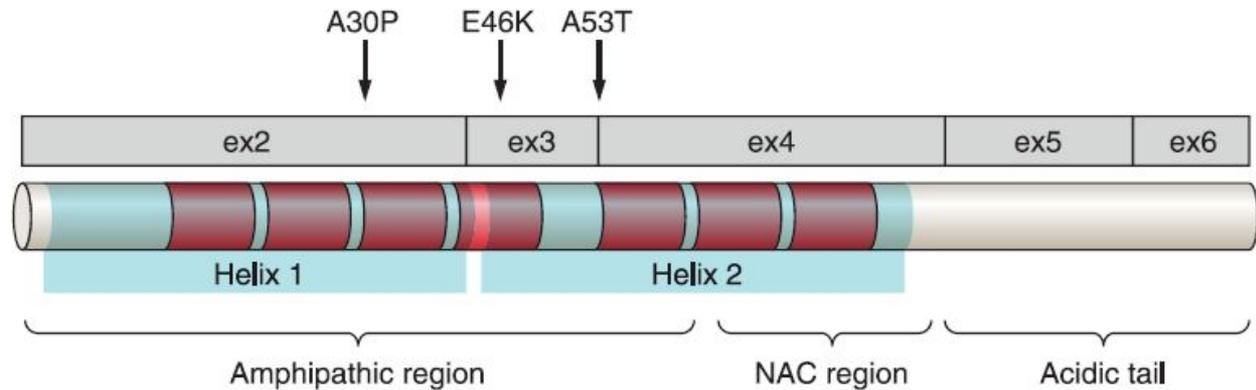
Семейные моногенные формы составляют не более 10-15% всех случаев заболевания - но именно они стали ключом к пониманию этиопатогенеза болезни Паркинсона

Факторы среды в патогенезе болезни Паркинсона

- **Риск развития заболевания повышен при:**
 - проживании в сельской местности;**
 - употреблении сырой воды;**
 - работе в сельском хозяйстве;**
 - Скорее всего это эффект пестицидов и гербицидов**
- **Риск развития заболевания снижен у**
 - курильщиков**
 - кофеманов и чаеманов**

Первый ген болезни Паркинсона - ген **SNCA** (*Polymeropoulos et al, 1967*)

Точковые мутации



 KTKEGV repeats

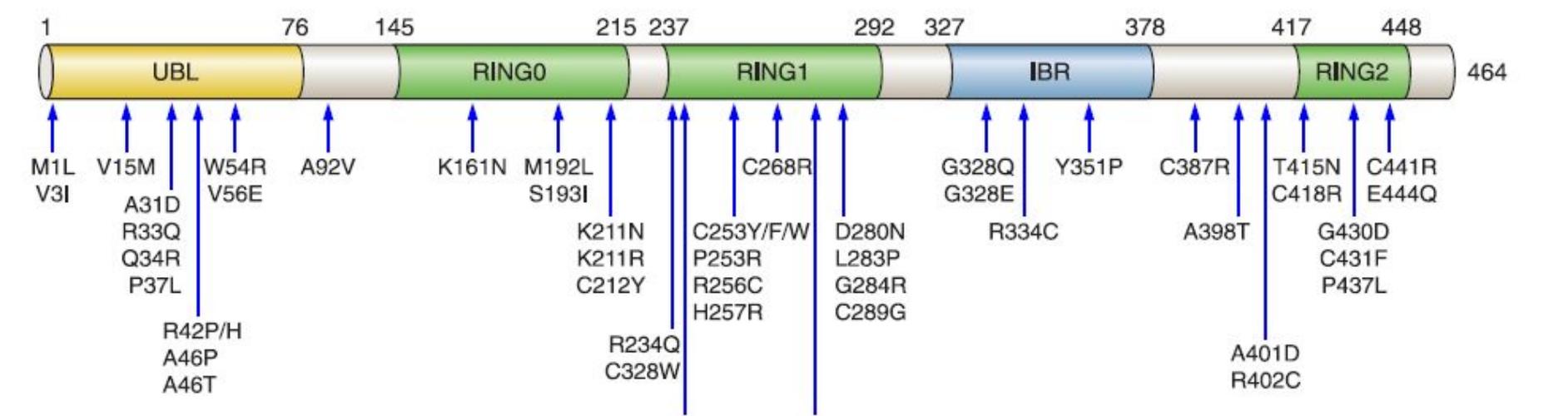
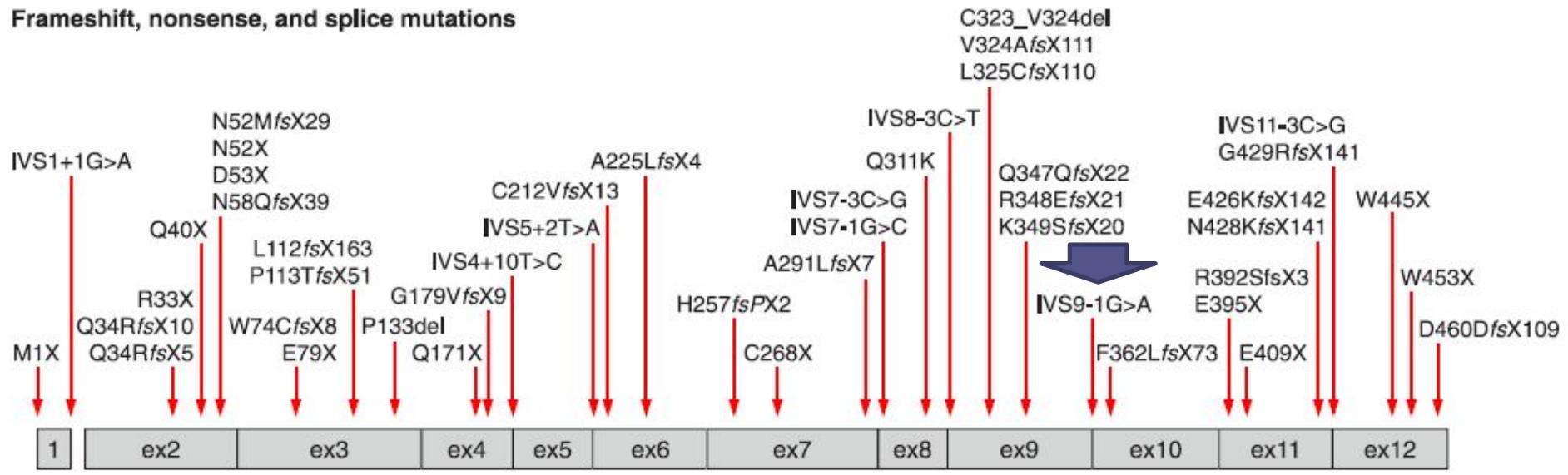
Геномные
дупликации
и трипликации



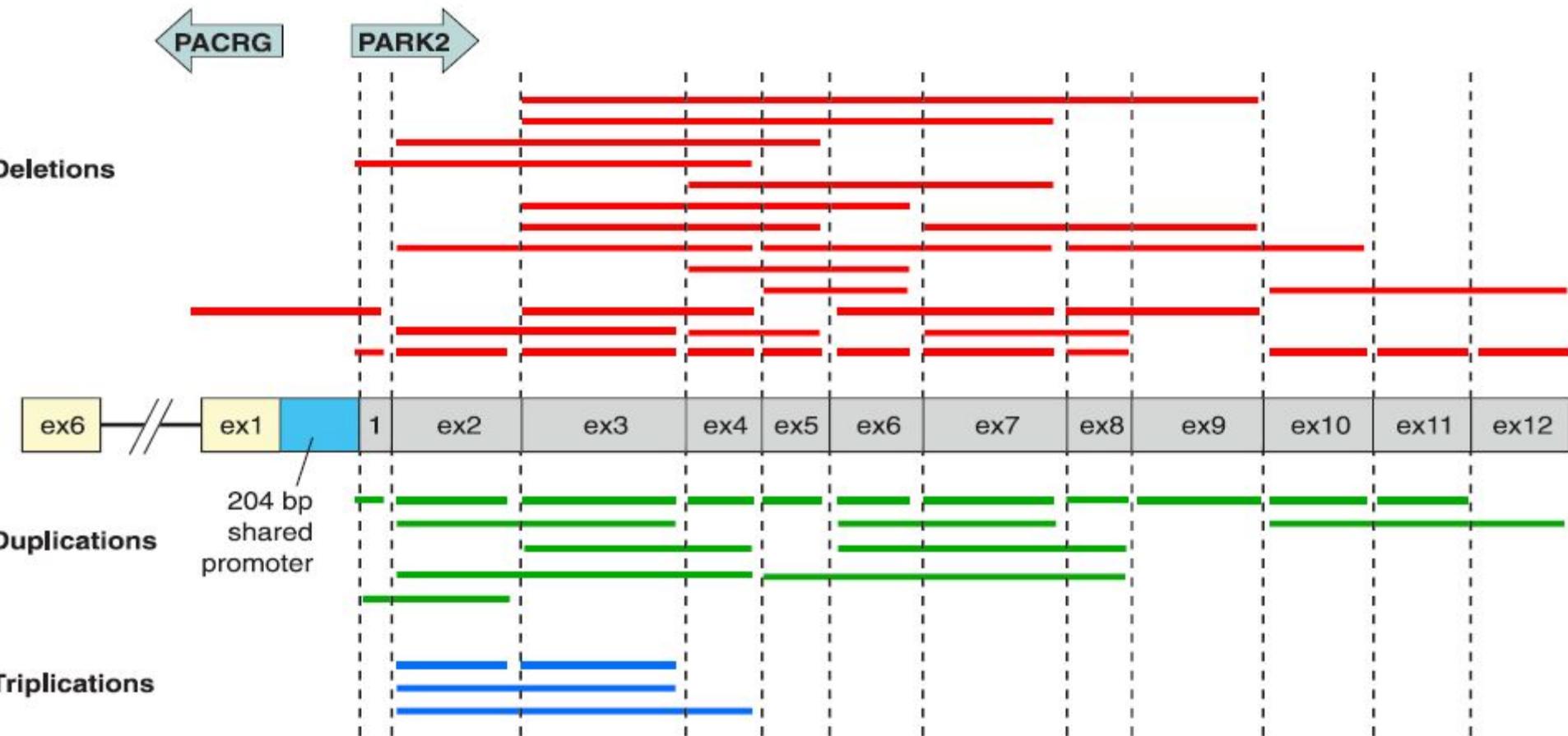
Только мутация A53T найдена более чем в одной семье
Дупликации и трипликации - примерно 2% всех
семейных случаев БП

Ген паркина PARK2 - главный ген AP формы болезни Паркинсона

Frameshift, nonsense, and splice mutations

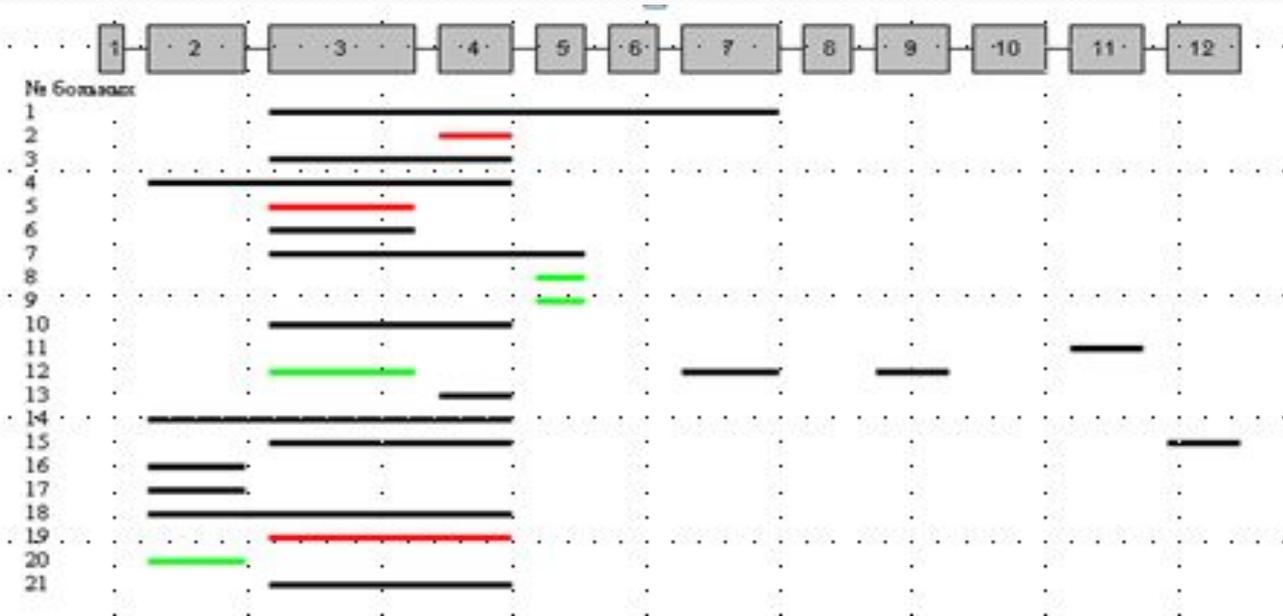


Missense mutations



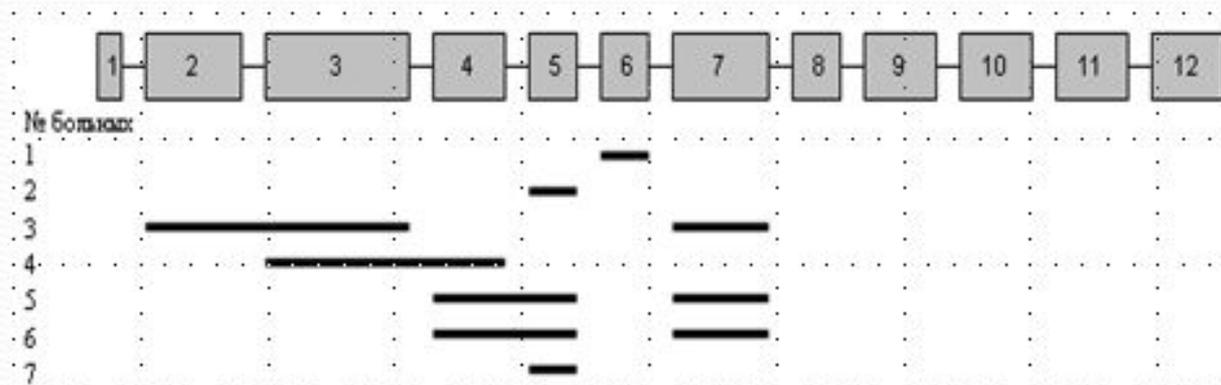
Распределение делеций и дупликаций в гене *PARK2* у спорадических больных БП из России с ранним (А) и поздним (Б) началом развития заболевания.

А



— делеции в гетерозиготном состоянии
— делеции в гомозиготном состоянии
— дупликации

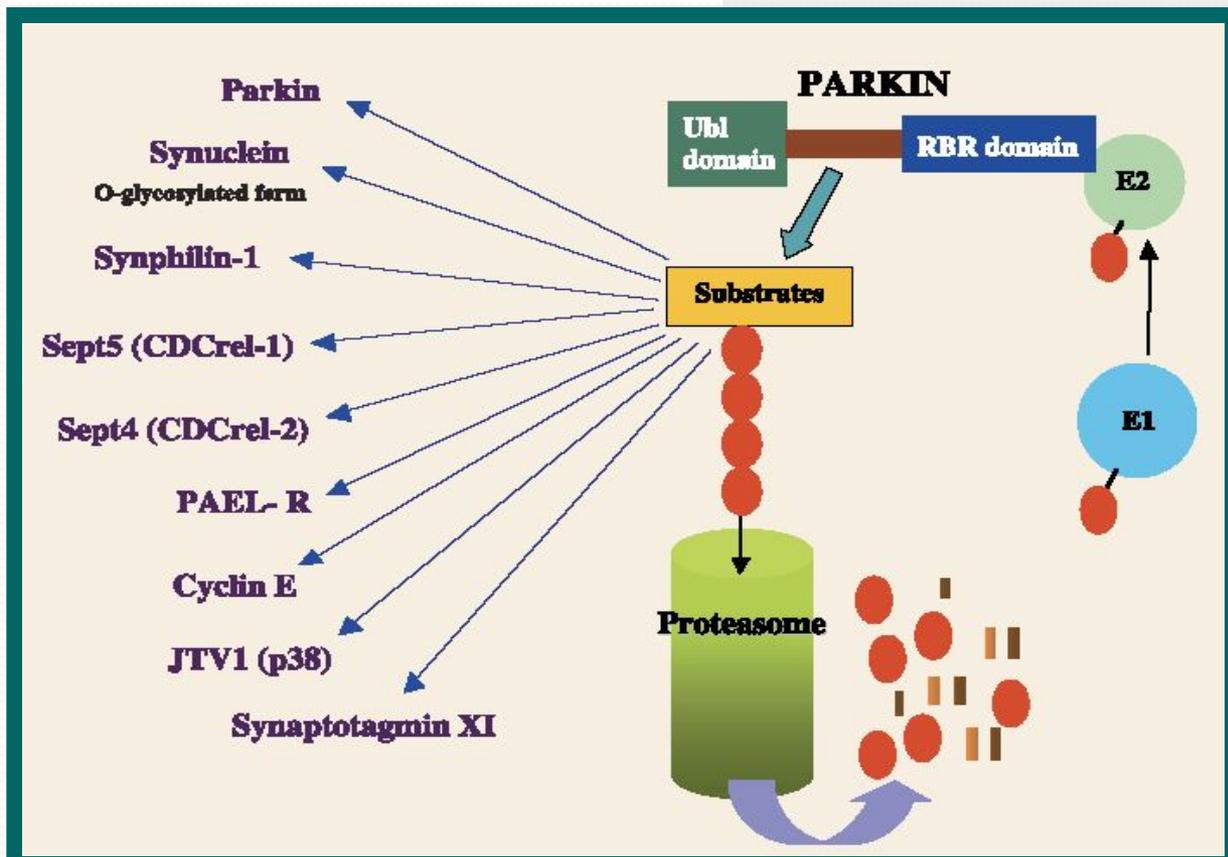
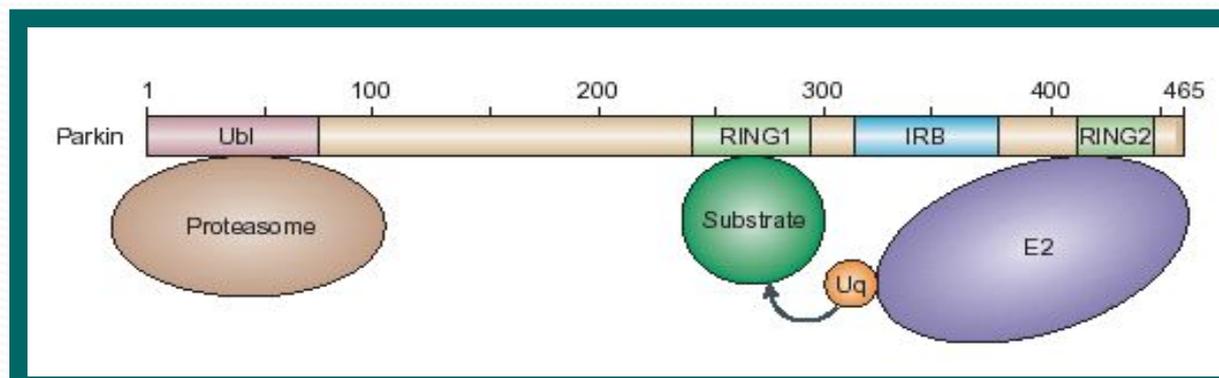
Б



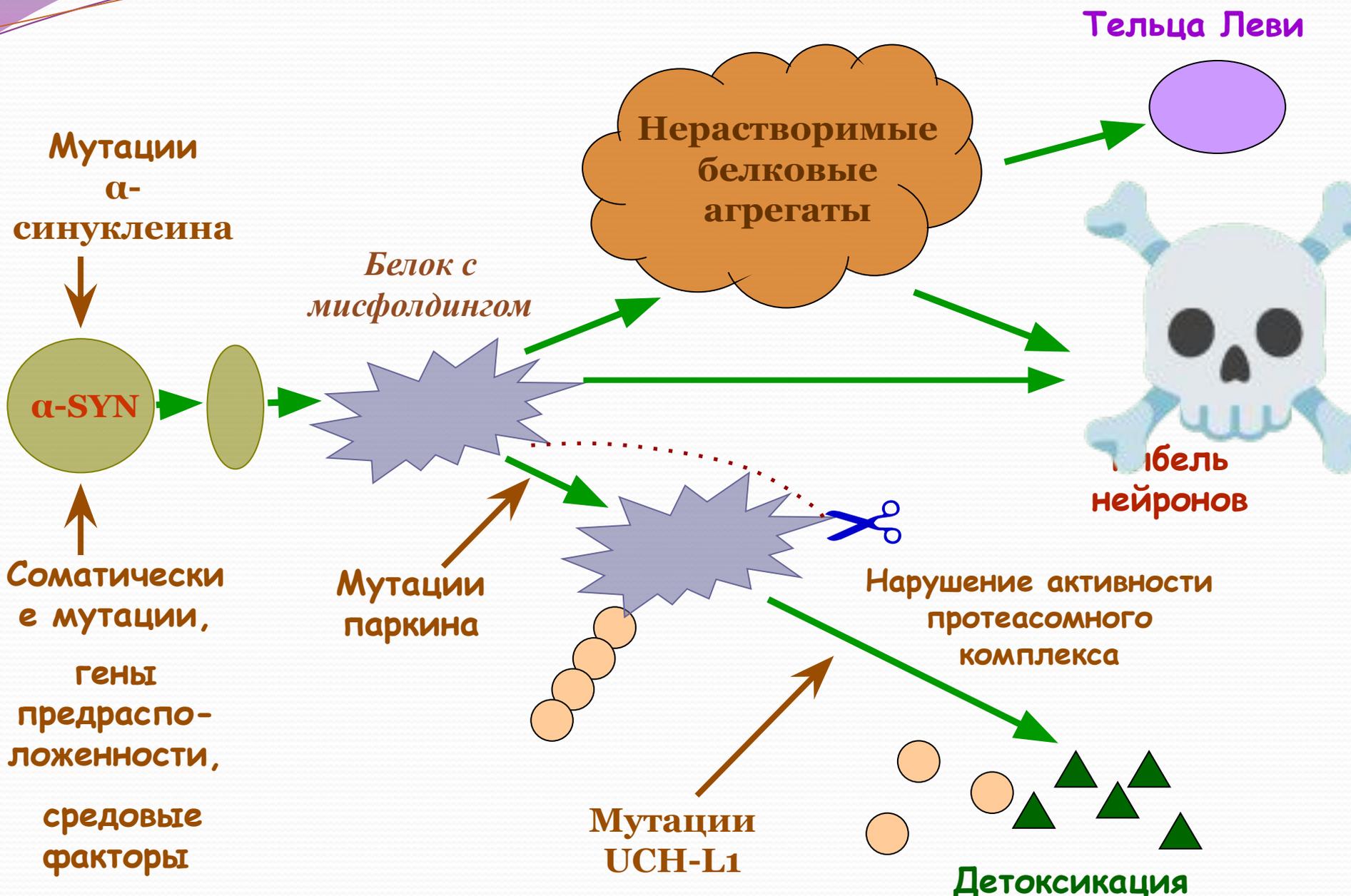
Относительный шанс развития болезни Паркинсона у носителей делеций и дупликаций экзонов гена *PARK2* из России.

	Наличие делеций и дупликаций (N(%))	Отсутствие делеций и дупликаций (N(%))	Отношение шансов (95% ДИ)	P value
Общая выборка спорадических больных	28 (7,9%)	325 (92,1%)	8,53 (1,14-63,52)	0,0095
Группа больных с ранним началом развития	21 (12,4%)	149 (87,6%)	13,95 (1,85-105,96)	0,0004
Группа больных с поздним началом развития	7 (3,8%)	176 (96,2%)	3,94 (0,48-32,48)	0,27
Популяционная выборка	1 (1%)	99 (99%)	-	-

- Идентифицирован в 1997 г. (Tohru, et al., *Nature*)
- 12 экзонов, 465 АА
- Е3 убиквитин лигаза



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



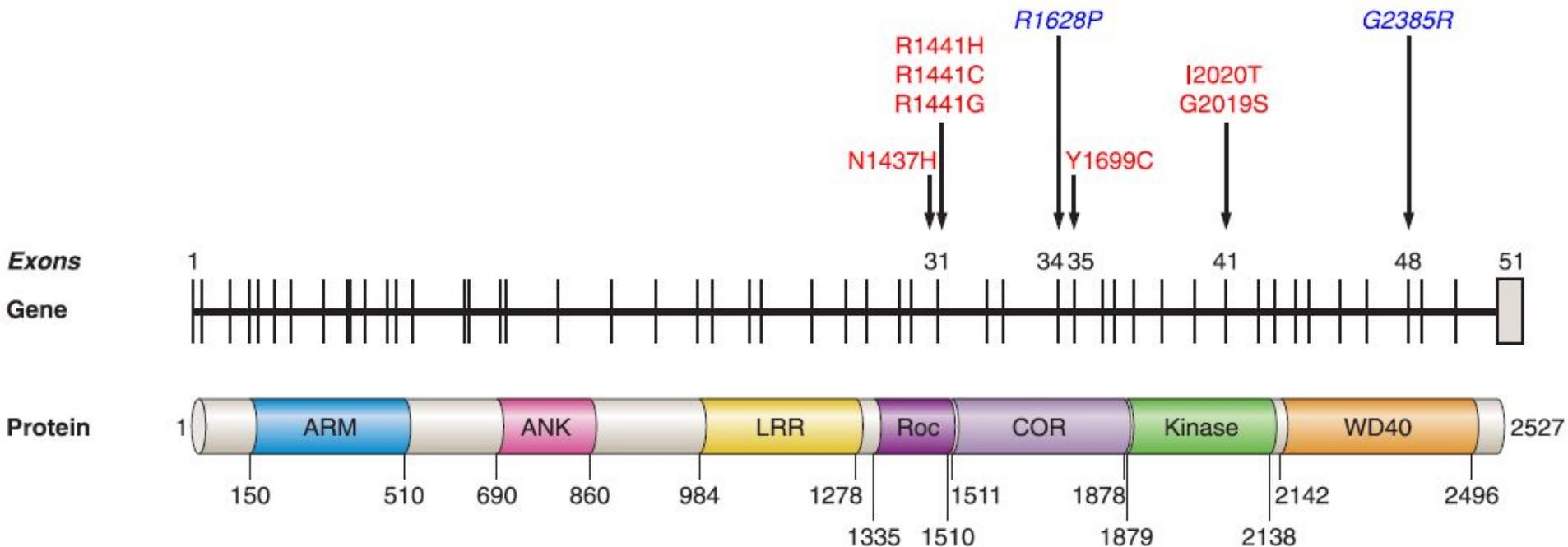


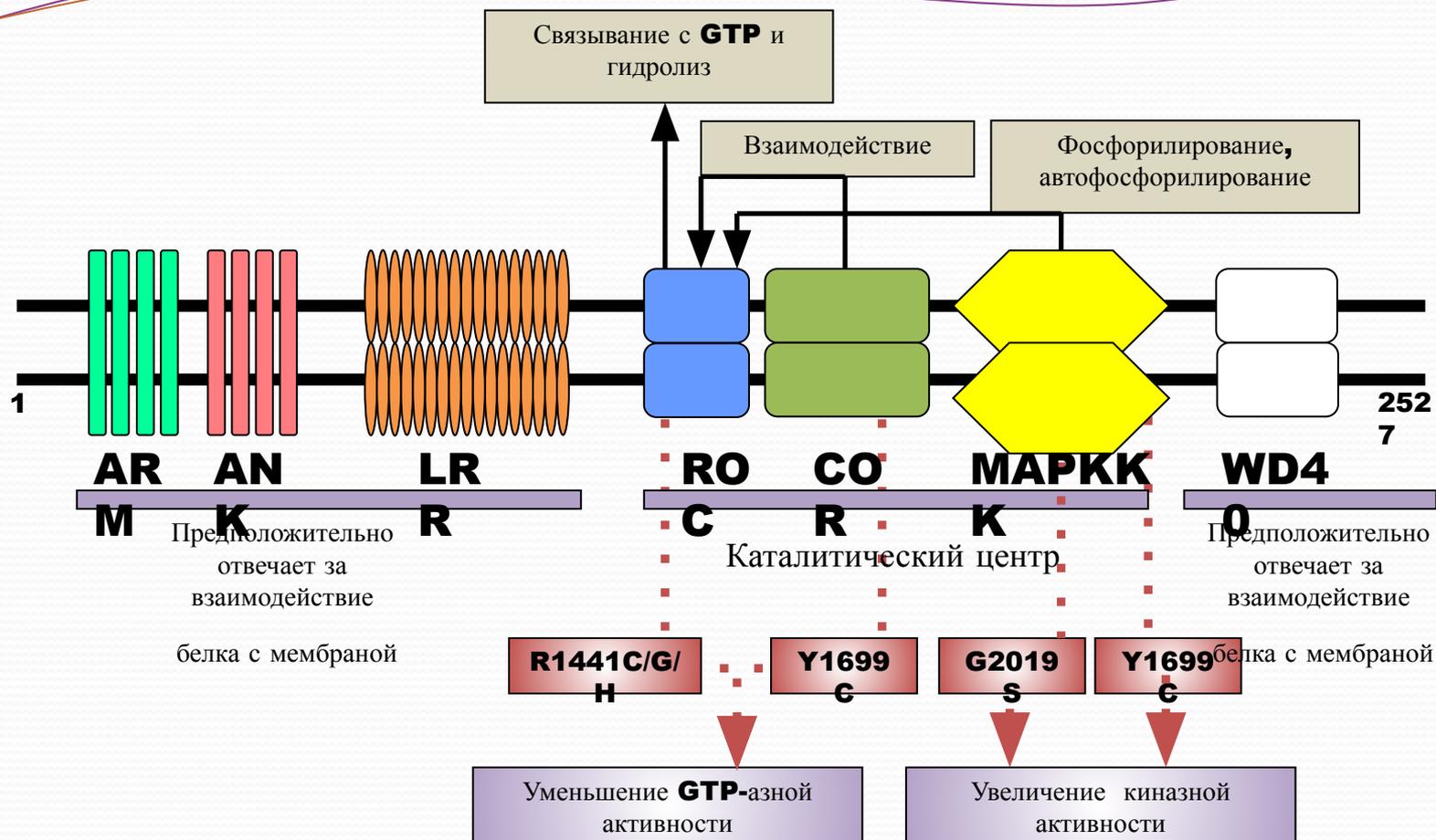
«ДОРОЖНАЯ КАРТА» ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Генетические причины развития БП

Локус	Хромосома	Ген/белок	Характер наследования	Возможная функция
PARK1, PARK4	4q21	SNCA/α-синуклеин	АД	Пресинаптический белок, компонент телец Леви
PARK2	6q25-q27	PARK2/паркин	АР	Убиквитин Е3 лигаза
PARK5	4p14	UCH-L1	АД	Убиквитин карбоксигидролаза 1
PARK6	1p35-p36	PINK1	АР	PTEN-индуцируемая протеин киназа
PARK7	1p36	DJ-1	АР	Шаперон, антиоксидант
PARK8	12q12	LRRK2/дардарин	АД	Киназа, смешанного происхождения или дардарин
PARK9	1p36	ATP13A2	АР	Лизосомная АТФаза
PARK3	2p13	SPR	АД	Катализирует НАДФ-зависимое восстановление
PARK10	1p32	UPS24	Не известен	Участвует в убиквитин зависимой протеосомной деградации
PARK11	2q36-q37	GIGYF2/PERQ	АД	Участвует в передаче сигнала рецептора тирозин киназы
PARK12	Xq21-q25	не известен	Не известен	Не известна
PARK13	2p12	HTRA2/Omi	Не известен	Митохондриальная сериновая протеаза
PARK14	22q13.1	PLA2G6	АР	Катализирует отщепление жирных кислот от фосфолипидов
PARK15	22q12-q13	FBX07	АР	Участвует в убиквитин зависимой протеосомной деградации
Не присвоен	2q22-q23	NR4A2/Nurr 1	Не известен	Транскрипционный фактор
Не присвоен	5q23.1-q23.3	SNCAIP/Синфилин-1	Не известен	Взаимодействует с α-синуклеином, является компонентом телец Леви
Не присвоен	15q.25	POCG	АД, АР	ДНК полимеразы θ , кодируемая ядерным геномом

Ген киназы с лейцин богатыми повторами *LRRK2* - основной ген АД формы болезни Паркинсона

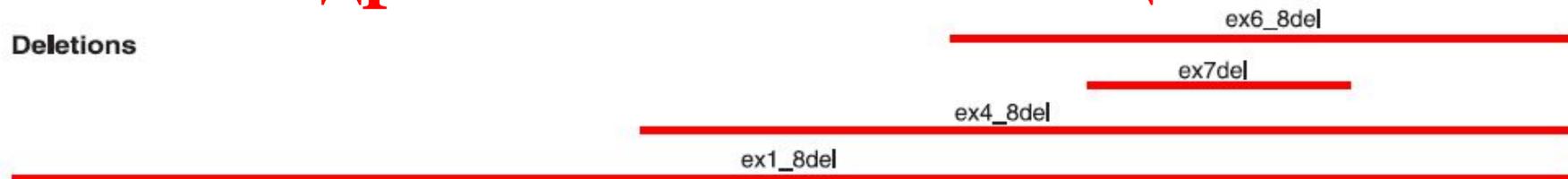




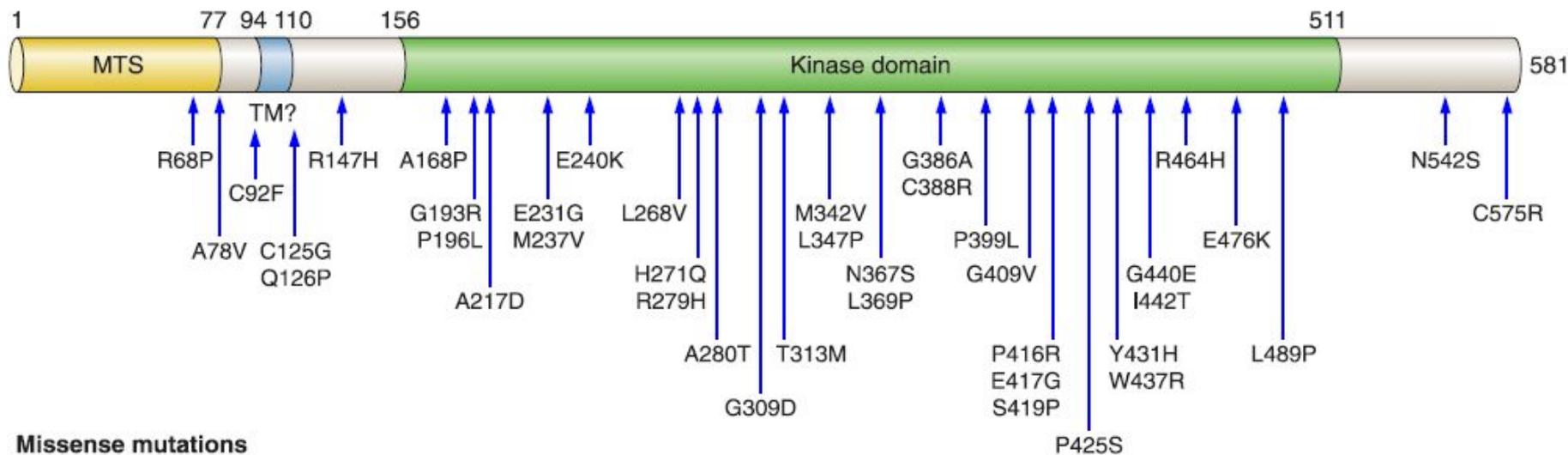
Мультифункциональная серин-треонин киназа, может принимать участие в контроле за обменом синаптических везикул, росте и ветвлении аксонов и функционировании аппарата Гольджи, лизосом и митохондрий

Еще одна серин-треонин киназа с митохондриальной локализацией - *PINK1*

Deletions



Frameshift and nonsense mutations

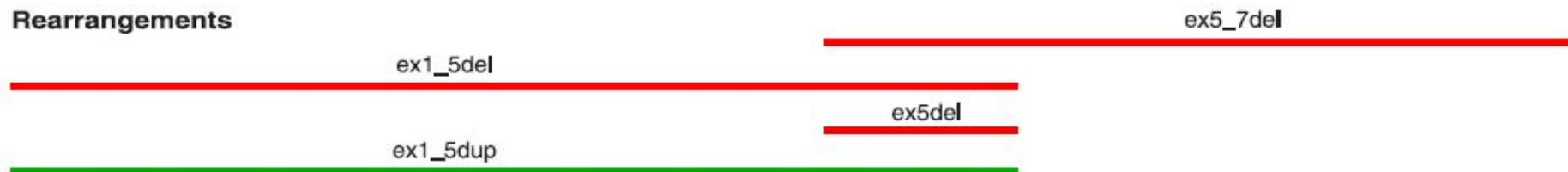


Missense mutations

Ген DJ-1

Индукцируемый оксидантным стрессом молекулярный шаперон ThiJ/Pfp1 семейства
Окисление остатка Cys-106 с образованием сульфоновой кислоты ведет к транслокации DJ-1 в митохондрии
Непрямым образом регулирует уровень глутатиона в клетке

Rearrangements



Frameshift and splice mutations

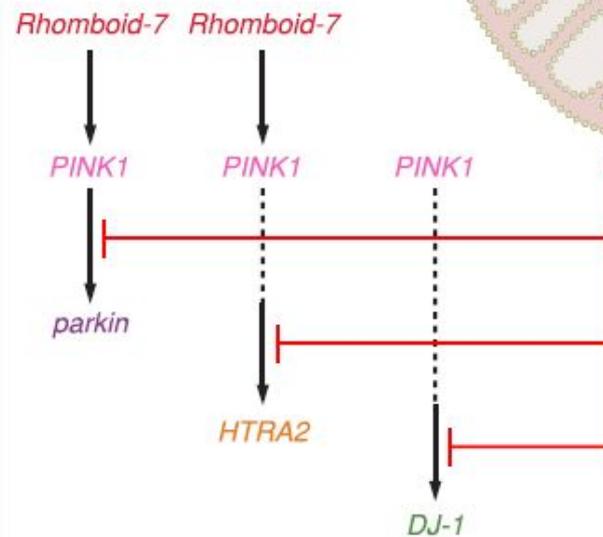
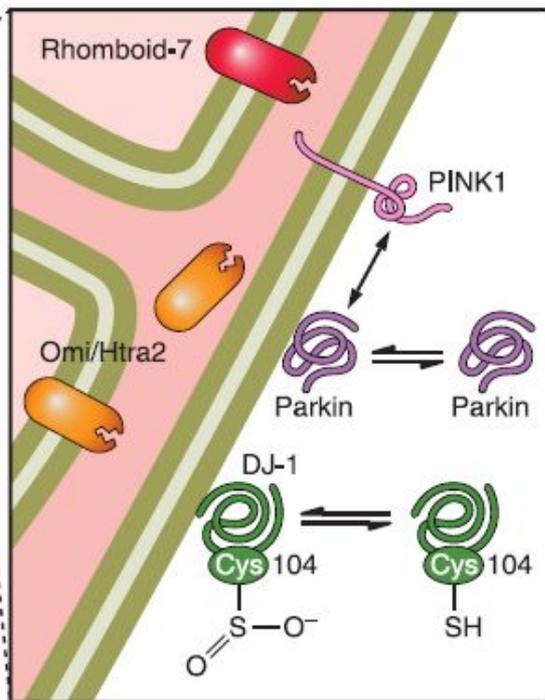
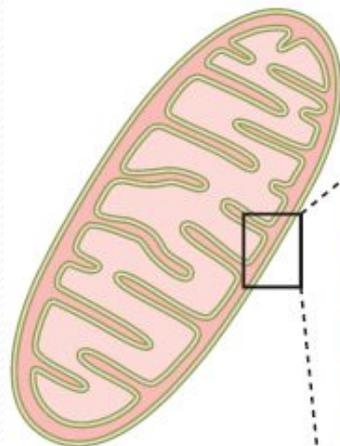
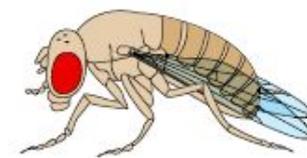
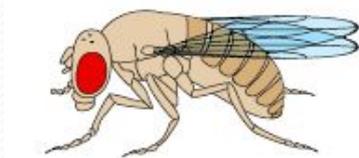


Missense mutations

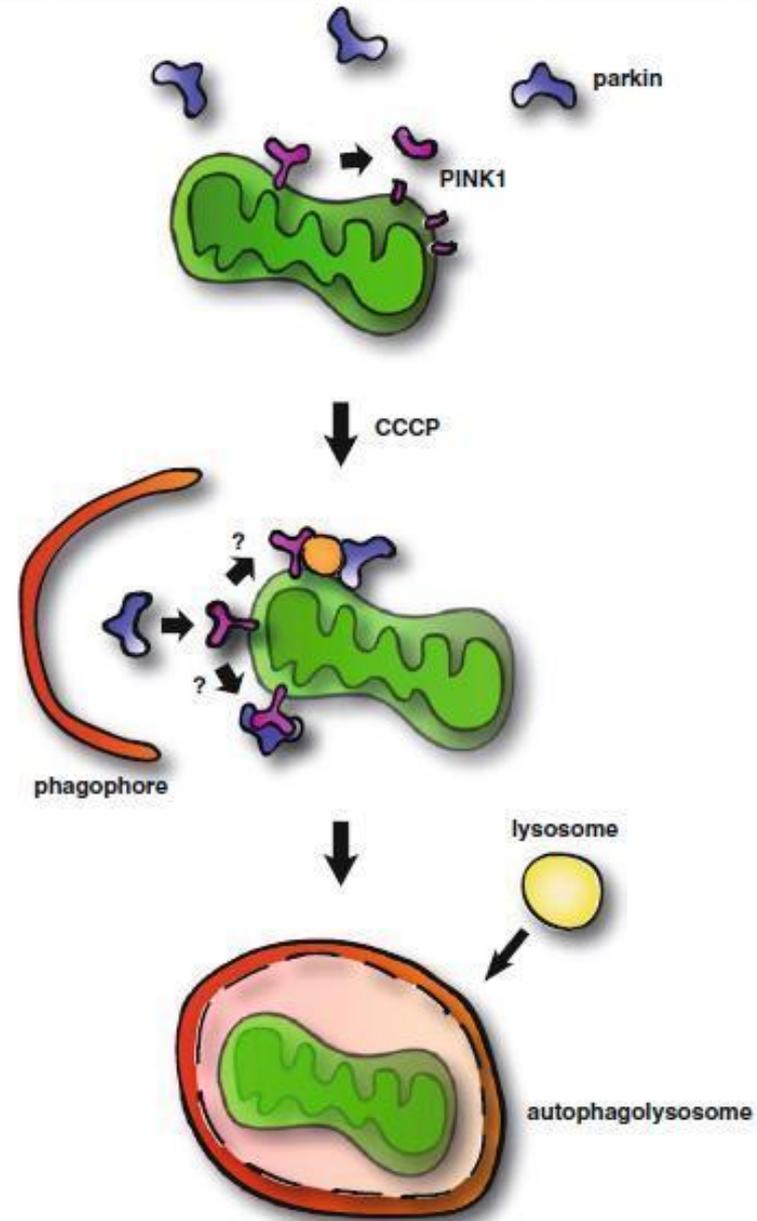
У дрозофилы белки паркин, PINK1 и DJ-1 необходимы для нормального функционирования митохондрий

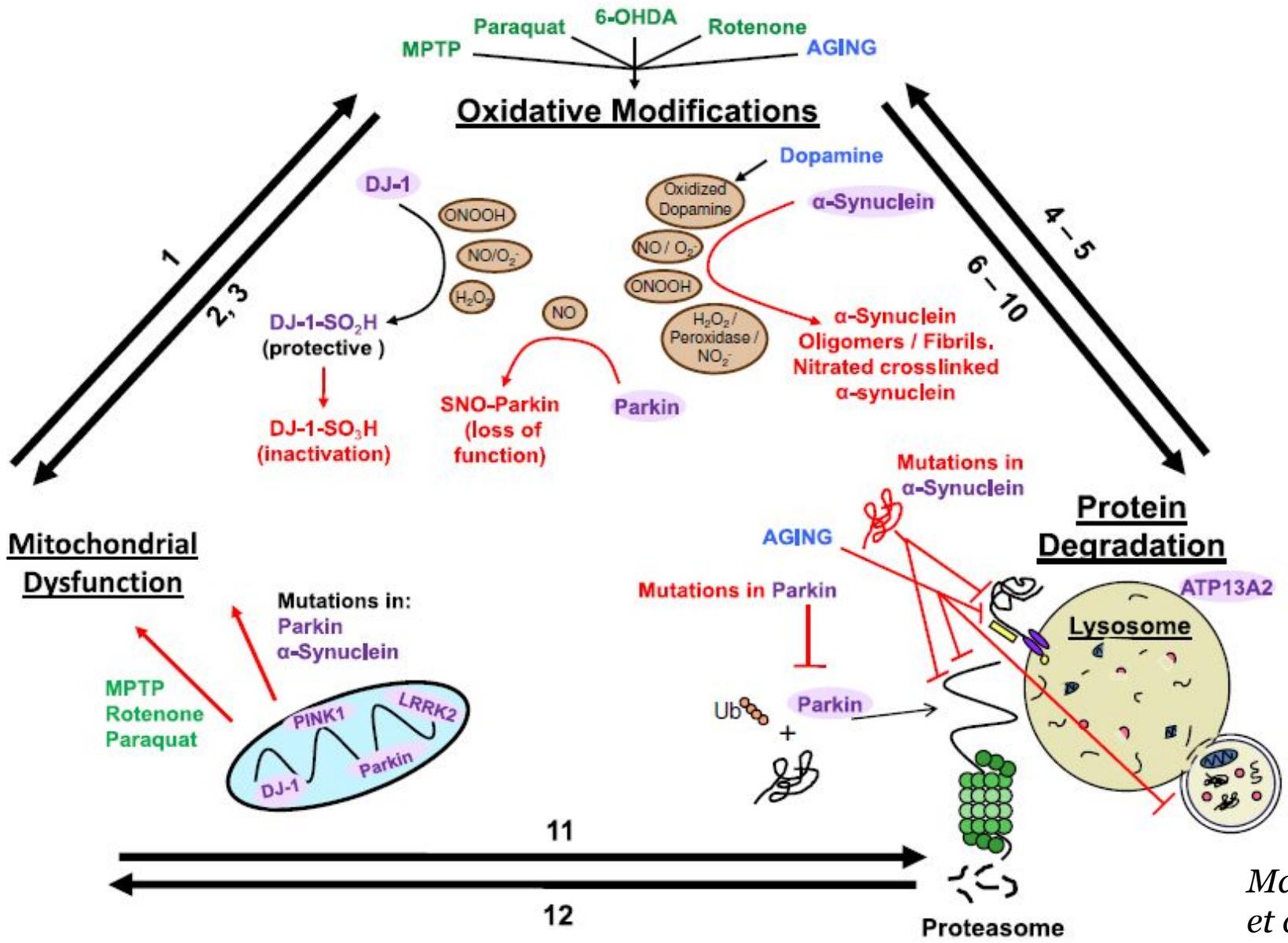
Physiological

Pathological



*Паркин и PINK1
участвуют в регуляции
процесса
митохондриальной
аутофагии*





*ВСЕ ЛИ ГЕНЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА
ВЫЯВЛЕНЫ ?*

ОСНОВНЫЕ - ДА

НО ПОИСК ПРОДОЛЖАЕТСЯ

*РЕДКИЕ
ГЕНЫ
СЕМЕЙНЫХ
ФОРМ*



*ПОЛНОГЕНОМНЫЙ
АССОЦИАТИВНЫЙ
АНАЛИЗ (GWAS) ПРИ
СПОРАДИЧЕСКОЙ БП*

A Two-Stage Meta-Analysis Identifies Several New Loci for Parkinson's Disease

International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC)
PLOS Genetics, 2011

SNP	Chrom	Gene(s)	Alleles	MAF	Stage 1		Stage 2		Stage 1+2	Do et al		Combined
					OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	P	OR (95%CI)	P	P
rs708723	1q32	RAB7L1/PARK16	T>C	0.439	0.905 (0.862–0.95)	6.68×10^{-5}	0.863 (0.824–0.905)	9.47×10^{-10}	1.00×10^{-12}	0.758 (0.65–0.88)	2.12×10^{-6}	8.82×10^{-15}
rs34016896	3q26	NMD3	C>T	0.305	1.14 (1.09–1.2)	3.00×10^{-7}	1.08 (1.02–1.14)	0.00399	1.81×10^{-8}	1.002 (0.95–1.06)	0.954	1.31×10^{-6}
rs6812193	4q21	STBD1	C>T	0.36	0.886 (0.843–0.932)	2.52×10^{-6}	0.906 (0.864–0.95)	5.29×10^{-5}	7.46×10^{-10}	0.839 (0.79–0.89)	7.55×10^{-10}	1.17×10^{-17}
rs156429	7p15	GPNMB	A>G	0.403	0.894 (0.849–0.942)	2.15×10^{-5}	0.893 (0.852–0.937)	3.86×10^{-6}	3.27×10^{-10}	0.901 (0.85–0.95)	0.000193	3.05×10^{-13}
rs591323	8p22	FGF20	G>A	0.271	0.884 (0.836–0.935)	1.59×10^{-5}	0.875 (0.83–0.923)	8.49×10^{-7}	7.45×10^{-11}	0.932 (0.88–0.99)	0.023	1.92×10^{-11}
chr8:89442157	8q21	MMP16	C>T	0.0247	1.38 (1.21–1.57)	1.10×10^{-6}	1.29 (1.12–1.49)	0.000451	2.26×10^{-9}	0.969 (0.86–1.09)	0.589	2.36×10^{-5}
rs4889603	16p11	STX1B	A>G	0.413	1.12 (1.06–1.18)	4.13×10^{-5}	1.15 (1.1–1.21)	8.21×10^{-9}	2.66×10^{-12}	1.070 (1.01–1.13)	0.014	6.98×10^{-13}

ПЕРЕХОД К КОМПЛЕКСНОМУ АНАЛИЗУ

- *данные GWAS*
- *дифференциальное метилирование ДНК*
- *транскриптом мозга*
- *транскриптом периферической крови*
- *протеом мозга*
- *протеом периферической крови*

ШИРОКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДЕЛЕЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

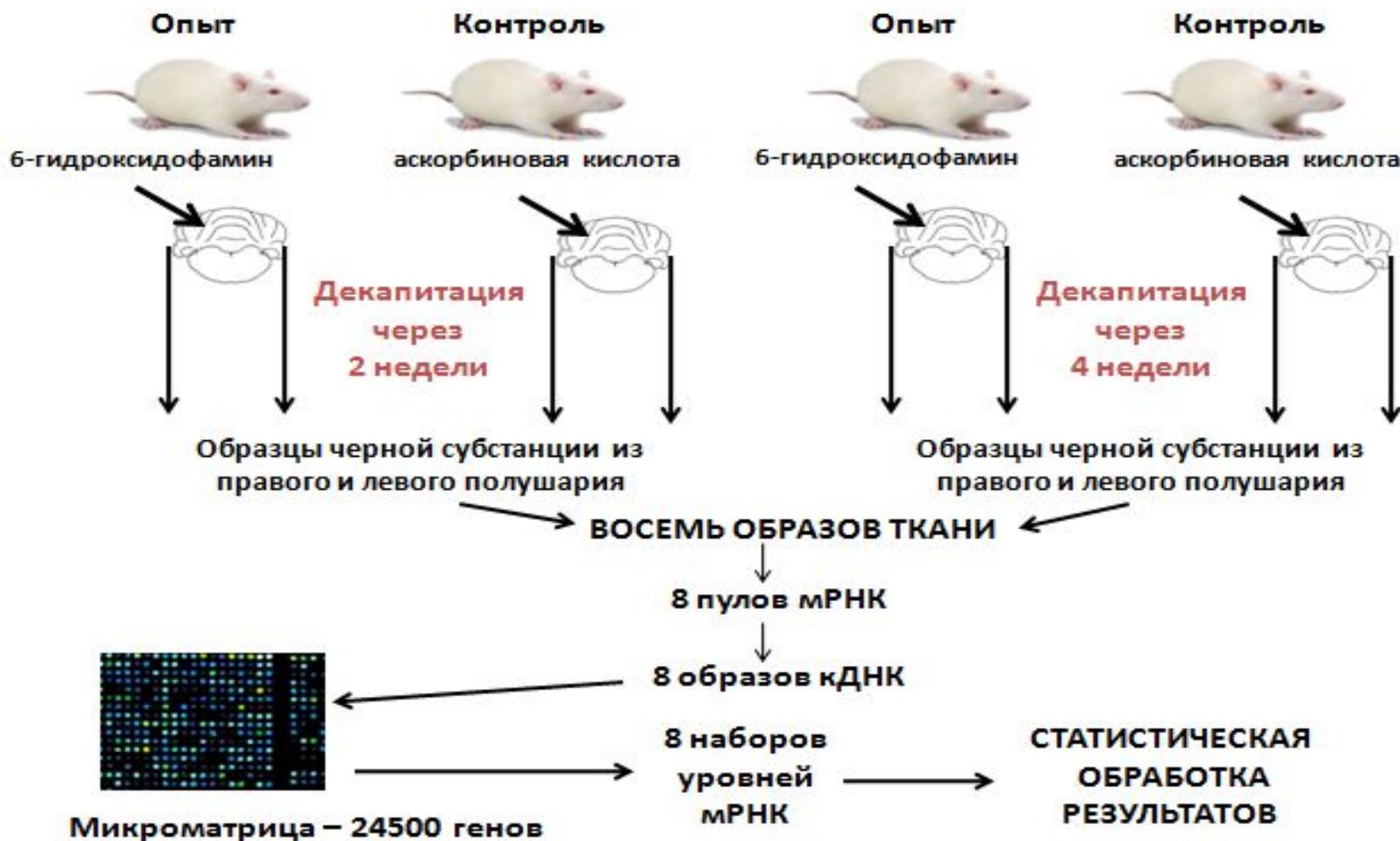
- ***Генетические модели***

**Получены трансгенные мыши,
дрозофилы, нематоды с различными
вариантами генов SNCA, PARK2, DJ-1,
LRRK-2**

- ***Токсические модели***

**6-гидроксидофамин
Ротенон
МРТР**

Схема эксперимента по моделированию паркинсонизма с использованием 6-ГДА и последующего анализа изменения транскриптома в черной субстанции у крыс паркинсон-подобным фенотипом.



□ Проанализировано 24500 генов крысы.

□ 131 ген, достоверно изменивший экспрессию в черной субстанции через 2 недели после введения токсина.

□ 698 генов, достоверно изменивших экспрессию в черной субстанции через 4 недели после введения токсина.

□ Для дальнейшего анализа панели дифференциально экспрессирующихся генов была использована база данных DAVID

somatostatin
 tubulin tyrosine ligase-like family, member 3; actin related protein 2/3 complex, subunit 4, 20kDa
 transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6
 growth arrest-specific 7
 dihydrolipoamide dehydrogenase
 pleckstrin
 dynein, axonemal, heavy chain 1
 lymphocyte cytosolic protein 1 (L-plastin)
 neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 9
 BAI1-associated protein 2
 allograft inflammatory factor 1
 centrin, EF-hand protein, 2
 inhibin, alpha
 ArfGAP with FG repeats 1
 reticulon 4
 gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptor, 2
 Brain abundant, membrane attached signal protein 1
 catenin (cadherin-associated protein), alpha 2
kaptin (actin binding protein)
 glutamic-oxaloacetic transaminase 1, soluble (aspartate aminotransferase 1)
 mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 1
 parvalbumin
 palmitoyl-protein thioesterase 1
 neuromedin U
 neuronal guanine nucleotide exchange factor
 glutamate decarboxylase 1 (brain, 67kDa)
 mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 3
 activity-regulated cytoskeleton-associated protein
 Wolfram syndrome 1 (wolframin)
 melanoma antigen family E, 1
 glutamate receptor, metabotropic 1
 glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 1
 actinin, alpha 2
 ermin, ERM-like protein
 kalirin, RhoGEF kinase
 zinc finger protein 91 homolog (mouse); ZFP91-CNTF readthrough transcript; ciliary neurotrophic factor
 tachykinin, precursor 1
 sodium channel, voltage-gated, type I, alpha subunit
 microtubule-associated protein 2
 dendrin
 chloride channel 2
 dishevelled, dsh homolog 1 (Drosophila); dishevelled, dsh homolog 1 (Drosophila)-like 1
 nephroblastoma overexpressed gene
 cholinergic receptor, nicotinic, alpha 4
 cyclin-dependent kinase 5
 cholecystokinin
 microtubule-associated protein 15
 tuberous sclerosis 2
 cholinergic receptor, nicotinic, alpha 5

Функциональная кластеризация дифференциально экспрессирующихся генов в черной субстанции через 4 недели после введения 6-ГДА

ИЗМЕНИЛИ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНЫ, БЕЛКОВЫЕ ПРОДУКТЫ, КОТОРЫХ ПРИНИМАЮТ УЧАСТИЕ В :

процессах нейропротекции

процессах нормального функционирования сомы и дендритов нейронов.

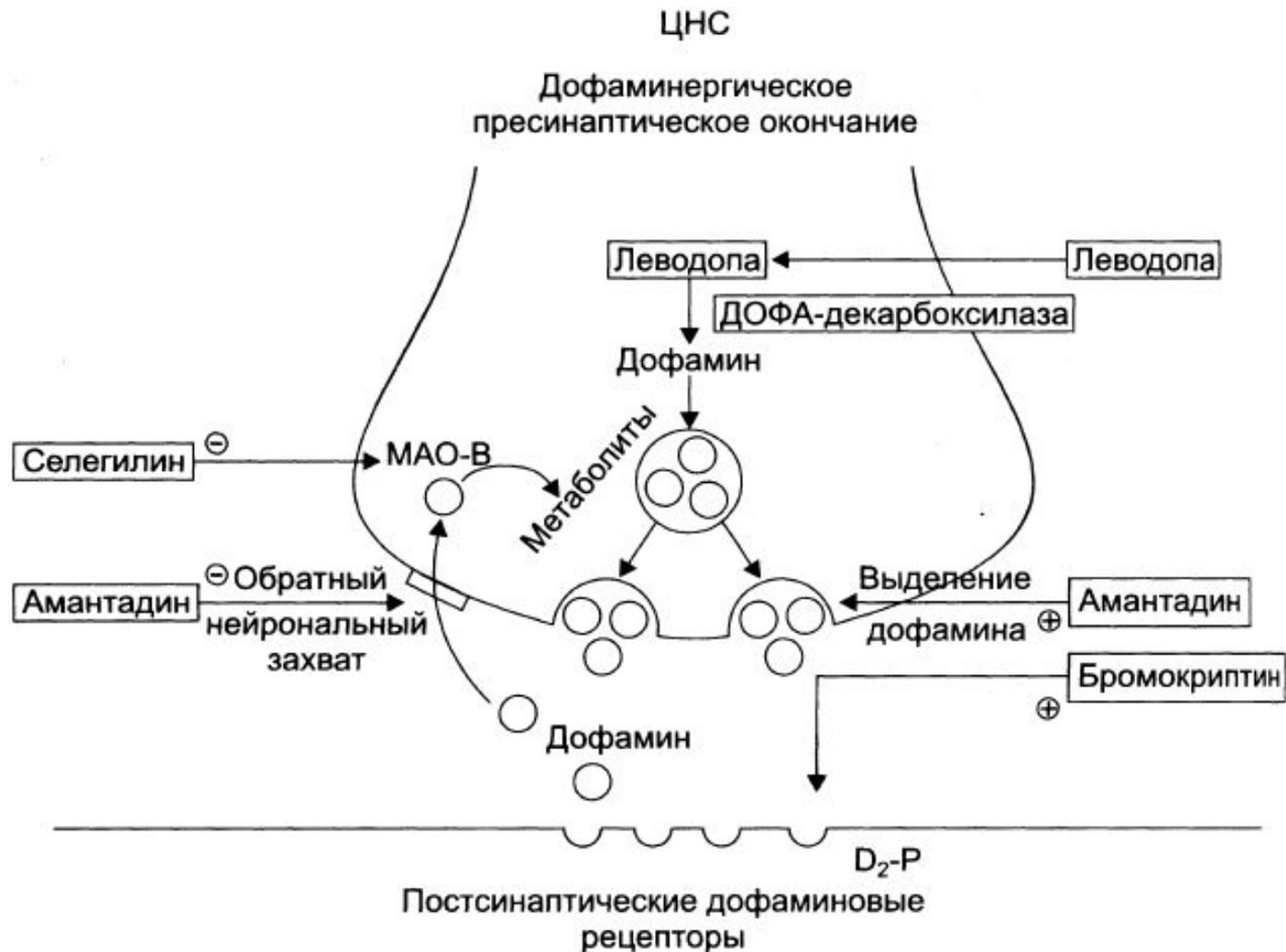
GO:0009986, GO:0009987, GO:0009988, GO:0009989, GO:0009990, GO:0009991, GO:0009992, GO:0009993, GO:0009994, GO:0009995, GO:0009996, GO:0009997, GO:0009998, GO:0009999, GO:0010000, GO:0010001, GO:0010002, GO:0010003, GO:0010004, GO:0010005, GO:0010006, GO:0010007, GO:0010008, GO:0010009, GO:0010010, GO:0010011, GO:0010012, GO:0010013, GO:0010014, GO:0010015, GO:0010016, GO:0010017, GO:0010018, GO:0010019, GO:0010020, GO:0010021, GO:0010022, GO:0010023, GO:0010024, GO:0010025, GO:0010026, GO:0010027, GO:0010028, GO:0010029, GO:0010030, GO:0010031, GO:0010032, GO:0010033, GO:0010034, GO:0010035, GO:0010036, GO:0010037, GO:0010038, GO:0010039, GO:0010040, GO:0010041, GO:0010042, GO:0010043, GO:0010044, GO:0010045, GO:0010046, GO:0010047, GO:0010048, GO:0010049, GO:0010050, GO:0010051, GO:0010052, GO:0010053, GO:0010054, GO:0010055, GO:0010056, GO:0010057, GO:0010058, GO:0010059, GO:0010060, GO:0010061, GO:0010062, GO:0010063, GO:0010064, GO:0010065, GO:0010066, GO:0010067, GO:0010068, GO:0010069, GO:0010070, GO:0010071, GO:0010072, GO:0010073, GO:0010074, GO:0010075, GO:0010076, GO:0010077, GO:0010078, GO:0010079, GO:0010080, GO:0010081, GO:0010082, GO:0010083, GO:0010084, GO:0010085, GO:0010086, GO:0010087, GO:0010088, GO:0010089, GO:0010090, GO:0010091, GO:0010092, GO:0010093, GO:0010094, GO:0010095, GO:0010096, GO:0010097, GO:0010098, GO:0010099, GO:0010100, GO:0010101, GO:0010102, GO:0010103, GO:0010104, GO:0010105, GO:0010106, GO:0010107, GO:0010108, GO:0010109, GO:0010110, GO:0010111, GO:0010112, GO:0010113, GO:0010114, GO:0010115, GO:0010116, GO:0010117, GO:0010118, GO:0010119, GO:0010120, GO:0010121, GO:0010122, GO:0010123, GO:0010124, GO:0010125, GO:0010126, GO:0010127, GO:0010128, GO:0010129, GO:0010130, GO:0010131, GO:0010132, GO:0010133, GO:0010134, GO:0010135, GO:0010136, GO:0010137, GO:0010138, GO:0010139, GO:0010140, GO:0010141, GO:0010142, GO:0010143, GO:0010144, GO:0010145, GO:0010146, GO:0010147, GO:0010148, GO:0010149, GO:0010150, GO:0010151, GO:0010152, GO:0010153, GO:0010154, GO:0010155, GO:0010156, GO:0010157, GO:0010158, GO:0010159, GO:0010160, GO:0010161, GO:0010162, GO:0010163, GO:0010164, GO:0010165, GO:0010166, GO:0010167, GO:0010168, GO:0010169, GO:0010170, GO:0010171, GO:0010172, GO:0010173, GO:0010174, GO:0010175, GO:0010176, GO:0010177, GO:0010178, GO:0010179, GO:0010180, GO:0010181, GO:0010182, GO:0010183, GO:0010184, GO:0010185, GO:0010186, GO:0010187, GO:0010188, GO:0010189, GO:0010190, GO:0010191, GO:0010192, GO:0010193, GO:0010194, GO:0010195, GO:0010196, GO:0010197, GO:0010198, GO:0010199, GO:0010200, GO:0010201, GO:0010202, GO:0010203, GO:0010204, GO:0010205, GO:0010206, GO:0010207, GO:0010208, GO:0010209, GO:0010210, GO:0010211, GO:0010212, GO:0010213, GO:0010214, GO:0010215, GO:0010216, GO:0010217, GO:0010218, GO:0010219, GO:0010220, GO:0010221, GO:0010222, GO:0010223, GO:0010224, GO:0010225, GO:0010226, GO:0010227, GO:0010228, GO:0010229, GO:0010230, GO:0010231, GO:0010232, GO:0010233, GO:0010234, GO:0010235, GO:0010236, GO:0010237, GO:0010238, GO:0010239, GO:0010240, GO:0010241, GO:0010242, GO:0010243, GO:0010244, GO:0010245, GO:0010246, GO:0010247, GO:0010248, GO:0010249, GO:0010250, GO:0010251, GO:0010252, GO:0010253, GO:0010254, GO:0010255, GO:0010256, GO:0010257, GO:0010258, GO:0010259, GO:0010260, GO:0010261, GO:0010262, GO:0010263, GO:0010264, GO:0010265, GO:0010266, GO:0010267, GO:0010268, GO:0010269, GO:0010270, GO:0010271, GO:0010272, GO:0010273, GO:0010274, GO:0010275, GO:0010276, GO:0010277, GO:0010278, GO:0010279, GO:0010280, GO:0010281, GO:0010282, GO:0010283, GO:0010284, GO:0010285, GO:0010286, GO:0010287, GO:0010288, GO:0010289, GO:0010290, GO:0010291, GO:0010292, GO:0010293, GO:0010294, GO:0010295, GO:0010296, GO:0010297, GO:0010298, GO:0010299, GO:0010300, GO:0010301, GO:0010302, GO:0010303, GO:0010304, GO:0010305, GO:0010306, GO:0010307, GO:0010308, GO:0010309, GO:0010310, GO:0010311, GO:0010312, GO:0010313, GO:0010314, GO:0010315, GO:0010316, GO:0010317, GO:0010318, GO:0010319, GO:0010320, GO:0010321, GO:0010322, GO:0010323, GO:0010324, GO:0010325, GO:0010326, GO:0010327, GO:0010328, GO:0010329, GO:0010330, GO:0010331, GO:0010332, GO:0010333, GO:0010334, GO:0010335, GO:0010336, GO:0010337, GO:0010338, GO:0010339, GO:0010340, GO:0010341, GO:0010342, GO:0010343, GO:0010344, GO:0010345, GO:0010346, GO:0010347, GO:0010348, GO:0010349, GO:0010350, GO:0010351, GO:0010352, GO:0010353, GO:0010354, GO:0010355, GO:0010356, GO:0010357, GO:0010358, GO:0010359, GO:0010360, GO:0010361, GO:0010362, GO:0010363, GO:0010364, GO:0010365, GO:0010366, GO:0010367, GO:0010368, GO:0010369, GO:0010370, GO:0010371, GO:0010372, GO:0010373, GO:0010374, GO:0010375, GO:0010376, GO:0010377, GO:0010378, GO:0010379, GO:0010380, GO:0010381, GO:0010382, GO:0010383, GO:0010384, GO:0010385, GO:0010386, GO:0010387, GO:0010388, GO:0010389, GO:0010390, GO:0010391, GO:0010392, GO:0010393, GO:0010394, GO:0010395, GO:0010396, GO:0010397, GO:0010398, GO:0010399, GO:0010400, GO:0010401, GO:0010402, GO:0010403, GO:0010404, GO:0010405, GO:0010406, GO:0010407, GO:0010408, GO:0010409, GO:0010410, GO:0010411, GO:0010412, GO:0010413, GO:0010414, GO:0010415, GO:0010416, GO:0010417, GO:0010418, GO:0010419, GO:0010420, GO:0010421, GO:0010422, GO:0010423, GO:0010424, GO:0010425, GO:0010426, GO:0010427, GO:0010428, GO:0010429, GO:0010430, GO:0010431, GO:0010432, GO:0010433, GO:0010434, GO:0010435, GO:0010436, GO:0010437, GO:0010438, GO:0010439, GO:0010440, GO:0010441, GO:0010442, GO:0010443, GO:0010444, GO:0010445, GO:0010446, GO:0010447, GO:0010448, GO:0010449, GO:0010450, GO:0010451, GO:0010452, GO:0010453, GO:0010454, GO:0010455, GO:0010456, GO:0010457, GO:0010458, GO:0010459, GO:0010460, GO:0010461, GO:0010462, GO:0010463, GO:0010464, GO:0010465, GO:0010466, GO:0010467, GO:0010468, GO:0010469, GO:0010470, GO:0010471, GO:0010472, GO:0010473, GO:0010474, GO:0010475, GO:0010476, GO:0010477, GO:0010478, GO:0010479, GO:0010480, GO:0010481, GO:0010482, GO:0010483, GO:0010484, GO:0010485, GO:0010486, GO:0010487, GO:0010488, GO:0010489, GO:0010490, GO:0010491, GO:0010492, GO:0010493, GO:0010494, GO:0010495, GO:0010496, GO:0010497, GO:0010498, GO:0010499, GO:0010500, GO:0010501, GO:0010502, GO:0010503, GO:0010504, GO:0010505, GO:0010506, GO:0010507, GO:0010508, GO:0010509, GO:0010510, GO:0010511, GO:0010512, GO:0010513, GO:0010514, GO:0010515, GO:0010516, GO:0010517, GO:0010518, GO:0010519, GO:0010520, GO:0010521, GO:0010522, GO:0010523, GO:0010524, GO:0010525, GO:0010526, GO:0010527, GO:0010528, GO:0010529, GO:0010530, GO:0010531, GO:0010532, GO:0010533, GO:0010534, GO:0010535, GO:0010536, GO:0010537, GO:0010538, GO:0010539, GO:0010540, GO:0010541, GO:0010542, GO:0010543, GO:0010544, GO:0010545, GO:0010546, GO:0010547, GO:0010548, GO:0010549, GO:0010550, GO:0010551, GO:0010552, GO:0010553, GO:0010554, GO:0010555, GO:0010556, GO:0010557, GO:0010558, GO:0010559, GO:0010560, GO:0010561, GO:0010562, GO:0010563, GO:0010564, GO:0010565, GO:0010566, GO:0010567, GO:0010568, GO:0010569, GO:0010570, GO:0010571, GO:0010572, GO:0010573, GO:0010574, GO:0010575, GO:0010576, GO:0010577, GO:0010578, GO:0010579, GO:0010580, GO:0010581, GO:0010582, GO:0010583, GO:0010584, GO:0010585, GO:0010586, GO:0010587, GO:0010588, GO:0010589, GO:0010590, GO:0010591, GO:0010592, GO:0010593, GO:0010594, GO:0010595, GO:0010596, GO:0010597, GO:0010598, GO:0010599, GO:0010600, GO:0010601, GO:0010602, GO:0010603, GO:0010604, GO:0010605, GO:0010606, GO:0010607, GO:0010608, GO:0010609, GO:0010610, GO:0010611, GO:0010612, GO:0010613, GO:0010614, GO:0010615, GO:0010616, GO:0010617, GO:0010618, GO:0010619, GO:0010620, GO:0010621, GO:0010622, GO:0010623, GO:0010624, GO:0010625, GO:0010626, GO:0010627, GO:0010628, GO:0010629, GO:0010630, GO:0010631, GO:0010632, GO:0010633, GO:0010634, GO:0010635, GO:0010636, GO:0010637, GO:0010638, GO:0010639, GO:0010640, GO:0010641, GO:0010642, GO:0010643, GO:0010644, GO:0010645, GO:0010646, GO:0010647, GO:0010648, GO:0010649, GO:0010650, GO:0010651, GO:0010652, GO:0010653, GO:0010654, GO:0010655, GO:0010656, GO:0010657, GO:0010658, GO:0010659, GO:0010660, GO:0010661, GO:0010662, GO:0010663, GO:0010664, GO:0010665, GO:0010666, GO:0010667, GO:0010668, GO:0010669, GO:0010670, GO:0010671, GO:0010672, GO:0010673, GO:0010674, GO:0010675, GO:0010676, GO:0010677, GO:0010678, GO:0010679, GO:0010680, GO:0010681, GO:0010682, GO:0010683, GO:0010684, GO:0010685, GO:0010686, GO:0010687, GO:0010688, GO:0010689, GO:0010690, GO:0010691, GO:0010692, GO:0010693, GO:0010694, GO:0010695, GO:0010696, GO:0010697, GO:0010698, GO:0010699, GO:0010700, GO:0010701, GO:0010702, GO:0010703, GO:0010704, GO:0010705, GO:0010706, GO:0010707, GO:0010708, GO:0010709, GO:0010710, GO:0010711, GO:0010712, GO:0010713, GO:0010714, GO:0010715, GO:0010716, GO:0010717, GO:0010718, GO:0010719, GO:0010720, GO:0010721, GO:0010722, GO:0010723, GO:0010724, GO:0010725, GO:0010726, GO:0010727, GO:0010728, GO:0010729, GO:0010730, GO:0010731, GO:0010732, GO:0010733, GO:0010734, GO:0010735, GO:0010736, GO:0010737, GO:0010738, GO:0010739, GO:0010740, GO:0010741, GO:0010742, GO:0010743, GO:0010744, GO:0010745, GO:0010746, GO:0010747, GO:0010748, GO:0010749, GO:0010750, GO:0010751, GO:0010752, GO:0010753, GO:0010754, GO:0010755, GO:0010756, GO:0010757, GO:0010758, GO:0010759, GO:0010760, GO:0010761, GO:0010762, GO:0010763, GO:0010764, GO:0010765, GO:0010766, GO:0010767, GO:0010768, GO:0010769, GO:0010770, GO:0010771, GO:0010772, GO:0010773, GO:0010774, GO:0010775, GO:0010776, GO:0010777, GO:0010778, GO:0010779, GO:0010780, GO:0010781, GO:0010782, GO:0010783, GO:0010784, GO:0010785, GO:0010786, GO:0010787, GO:0010788, GO:0010789, GO:0010790, GO:0010791, GO:0010792, GO:0010793, GO:0010794, GO:0010795, GO:0010796, GO:0010797, GO:0010798, GO:0010799, GO:0010800, GO:0010801, GO:0010802, GO:0010803, GO:0010804, GO:0010805, GO:0010806, GO:0010807, GO:0010808, GO:0010809, GO:0010810, GO:0010811, GO:0010812, GO:0010813, GO:0010814, GO:0010815, GO:0010816, GO:0010817, GO:0010818, GO:0010819, GO:0010820, GO:0010821, GO:0010822, GO:0010823, GO:0010824, GO:0010825, GO:0010826, GO:0010827, GO:0010828, GO:0010829, GO:0010830, GO:0010831, GO:0010832, GO:0010833, GO:0010834, GO:0010835, GO:0010836, GO:0010837, GO:0010838, GO:0010839, GO:0010840, GO:0010841, GO:0010842, GO:0010843, GO:0010844, GO:0010845, GO:0010846, GO:0010847, GO:0010848, GO:0010849, GO:0010850, GO:0010851, GO:0010852, GO:0010853, GO:0010854, GO:0010855, GO:0010856, GO:0010857, GO:0010858, GO:0010859, GO:0010860, GO:0010861, GO:0010862, GO:0010863, GO:0010864, GO:0010865, GO:0010866, GO:0010867, GO:0010868, GO:0010869, GO:0010870, GO:0010871, GO:0010872, GO:0010873, GO:0010874, GO:0010875, GO:0010876, GO:0010877, GO:0010878, GO:0010879, GO:0010880, GO:0010881, GO:0010882, GO:0010883, GO:0010884, GO:0010885, GO:0010886, GO:0010887, GO:0010888, GO:0010889, GO:0010890, GO:0010891, GO:0010892, GO:0010893, GO:0010894, GO:0010895, GO:0010896, GO:0010897, GO:0010898, GO:0010899, GO:0010900, GO:0010901, GO:0010902, GO:0010903, GO:0010904, GO:0010905, GO:0010906, GO:0010907, GO:0010908, GO:0010909, GO:0010910, GO:0010911, GO:0010912, GO:0010913, GO:0010914, GO:0010915, GO:0010916, GO:0010917, GO:0010918, GO:0010919, GO:0010920, GO:0010921, GO:0010922, GO:0010923, GO:0010924, GO:0010925, GO:0010926, GO:0010927, GO:0010928, GO:0010929, GO:0010930, GO:0010931, GO:0010932, GO:0010933, GO:0010934, GO:0010935, GO:0010936, GO:0010937, GO:0010938, GO:0010939, GO:0010940, GO:0010941, GO:0010942, GO:0010943, GO:0010944, GO:0010945, GO:0010946, GO:0010947, GO:0010948, GO:0010949, GO:0010950, GO:0010951, GO:0010952, GO:0010953, GO:0010954, GO:0010955, GO:0010956, GO:0010957, GO:0010958, GO:0010959, GO:0010960, GO:0010961, GO:0010962, GO:0010963, GO:0010964, GO:0010965, GO:0010966, GO:0010967, GO:0010968, GO:0010969, GO:0010970, GO:0010971, GO:0010972, GO:0010973, GO:0010974, GO:0010975, GO:0010976, GO:0010977, GO:0010978, GO:0010979, GO:0010980, GO:0010981, GO:0010982, GO:0010983, GO:0010984, GO:0010985, GO:0010986, GO:0010987, GO:0010988, GO:0010989, GO:0010990, GO:0010991, GO:0010992, GO:0010993, GO:0010994, GO:0010995, GO:0010996, GO:0010997, GO:0010998, GO:0010999, GO:0011000, GO:0011001, GO:0011002, GO:0011003, GO:0011004, GO:0011005, GO:0011006, GO:0011007, GO:0011008, GO:0011009, GO:0011010, GO:0011011, GO:0011012, GO:0011013, GO:0011014, GO:0011015, GO:0011016, GO:0011017, GO:0011018, GO:0011019, GO:0011020, GO:0011021, GO:0011022, GO:0011023, GO:0011024, GO:0011025, GO:0011026, GO:0011027, GO:0011028, GO:0011029, GO:0011030, GO:0011031, GO:0011032, GO:0011033, GO:0011034, GO:0011035, GO:0011036, GO:0011037, GO:0011038, GO:0011039, GO:0011040, GO:0011041, GO:0011042, GO:0011043, GO:0011044, GO:0011045, GO:0011046, GO:0011047, GO:0011048, GO:0011049, GO:0011050, GO:0011051, GO:0011052, GO:0011053, GO:0011054, GO:0011055, GO:0011056, GO:0011057, GO:0011058, GO:0011059, GO:0011060, GO:0011061, GO:0011062, GO:0011063, GO:0011064, GO:0011065, GO:0011066, GO:0011067, GO:0011068, GO:0011069, GO:0011070, GO:0011071, GO:0011072, GO:0011073, GO:0011074, GO:0011075, GO:0011076, GO:0011077, GO:0011078, GO:0011079, GO:0011080, GO:0011081, GO:0011082, GO:0011083, GO:0011084, GO:0011085, GO:0011086, GO:0011087, GO:0011088, GO:0011089, GO:0011090, GO:0011091, GO:0011092, GO:0011093, GO:0011094, GO:0011095, GO:0011096, GO:0011097, GO:0011098, GO:0011099, GO:0011100, GO:0011101, GO:0011102, GO:0011103, GO:0011104, GO:0011105, GO:0011106, GO:0011107, GO:0011108, GO:0011109, GO:0011110, GO:0011111, GO:0011112, GO:0011113, GO:0011114, GO:0011115, GO:00111

ОТОБРАННЫЕ ГЕНЫ

- ❑ Ген нейромедина (*NMU*), который является нейропептидом. Точная функция белка не известна. Установлено, что он может играть важную роль в энергетическом обмене, будучи вовлечен в процессы регуляции аппетита.
- ❑ Ген *PPT1* кодирует тиоэстеразу 1 пальмитоилированных белков, которая принимает непосредственное участие лизосомальной деградации белков
- ❑ Ген *GRM1* кодирует метаботропный рецептор глутамата, который является одним из участников глутаматэргической системы.
- ❑ Ген *PVALB*, который кодирует парвальбумин, имеющий высокое сродство с кальций связывающими белками, такими как кальмодулин. Это сходство предполагает, его важную роль в гомеостазе кальция.
- ❑ Ген *WFS1* кодирует вольфрамин, который является мембранным гликопротеином эндоплазматического ретикулума и предположительно участвует в формировании синаптических везикул.



«ДОРОЖНАЯ КАРТА» ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА



**Современные лекарственные методы
лечения БП: мишени и препараты**

ПЕРСПЕКТИВЫ

Клеточная терапия

Эмбриональные стволовые клетки

Фетальная нервная ткань

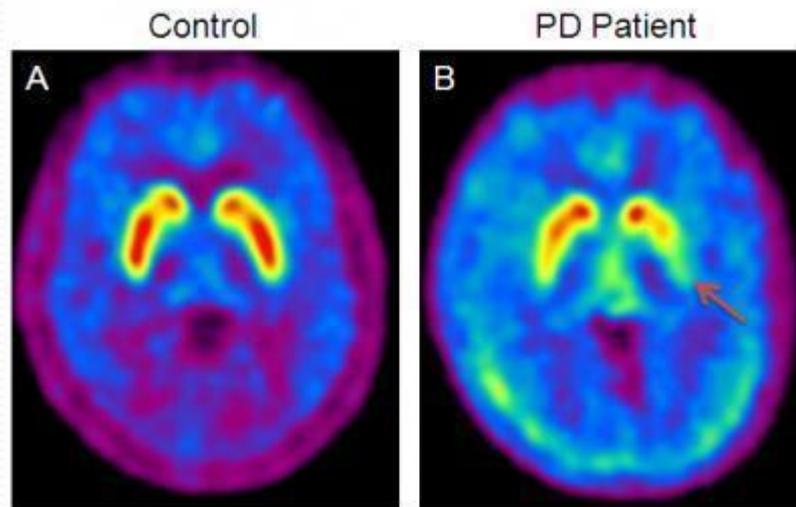
ДА-нейроны на основе iPS

*Трансгенные «кассеты» для синтеза ДА
и\или введения генов нейротрофинов*

Общая проблема - нет восстановления
архитектоники ДА-ергической системы
мозга

И в итоге самое главное - **РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА**

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



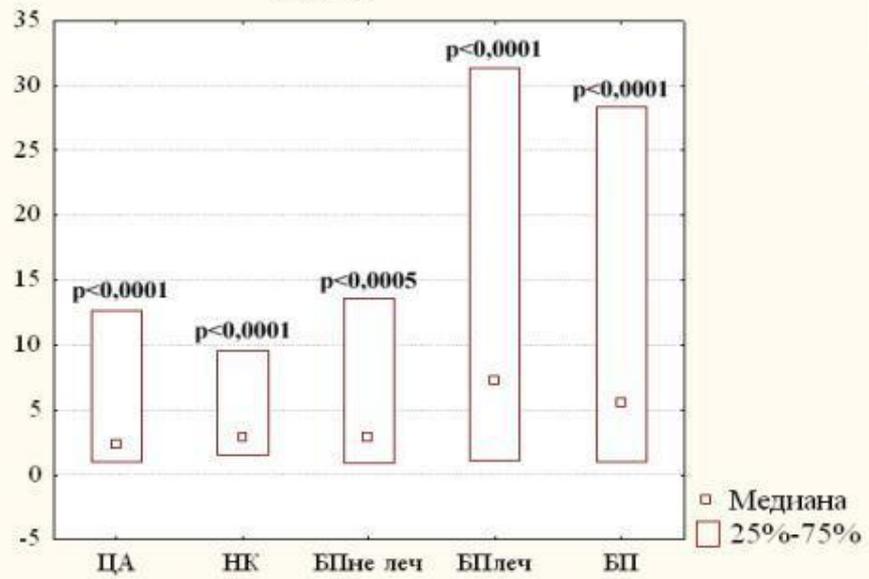
**НО ЭТОТ МЕТОД НЕ ПРИГОДЕН ДЛЯ
МАССОВОГО СКРИНИНГА**

Массовый скрининг:

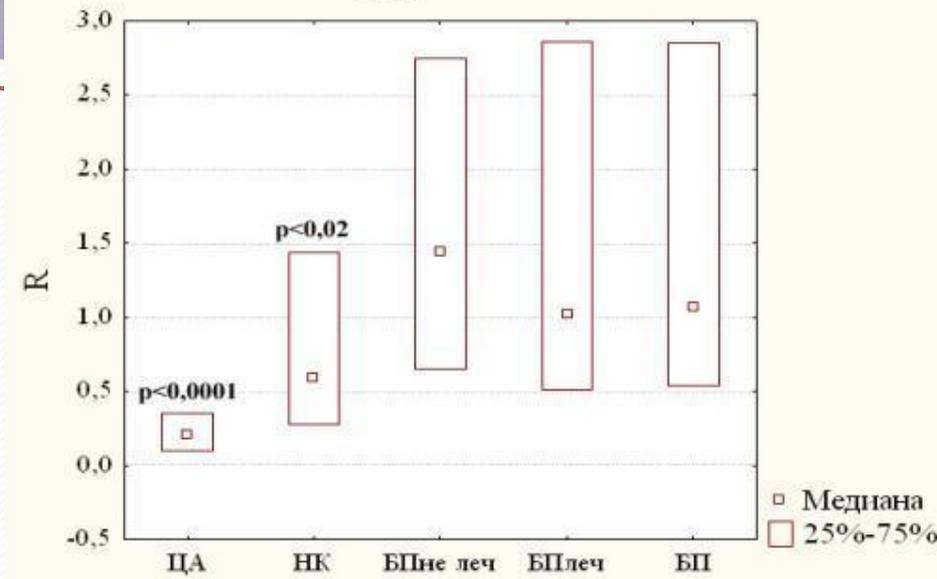
быстро - просто - относительно дешево

- **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.)**

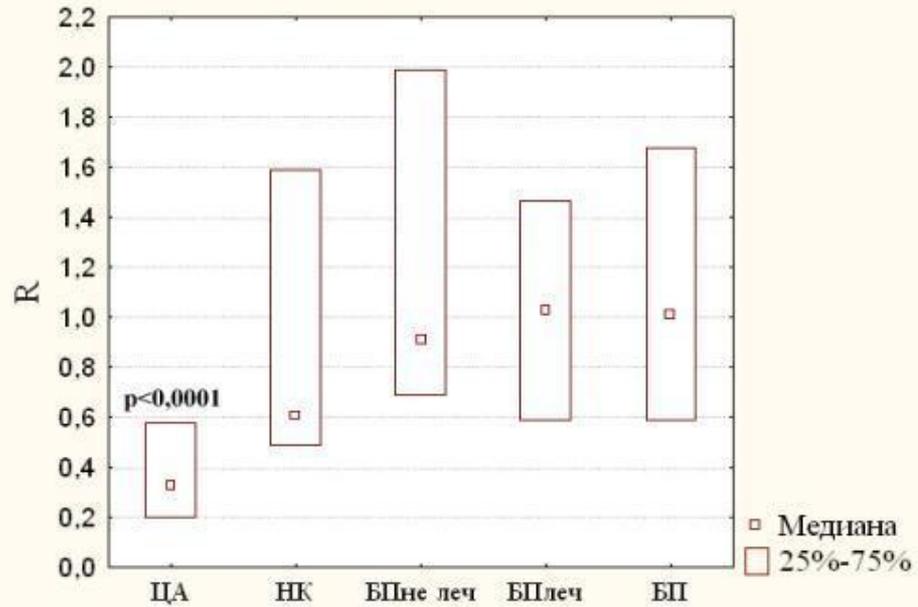
SNCA



ST13



GSK3b



$$R = 2^{-(\Delta\Delta Ct)}$$

где $(\Delta\Delta Ct) = (Ct(x) - Ct(r)) - (Ct(x_0) - Ct(r_0))$, где $Ct(x)$ и $Ct(x_0)$ - пороговый цикл амплификации для гена-кандидата в исследуемой группе и контрольной группе здоровых добровольцев соответственно, $Ct(r)$ и $Ct(r_0)$ - то же для гена сравнения

БП - больные БП

ЦА- больные с церебральным атеросклерозом

НК - больные с различными неврологическими болезнями

За единицу принят уровень экспрессии анализируемых генов в группе неврологически здоровых добровольцев.

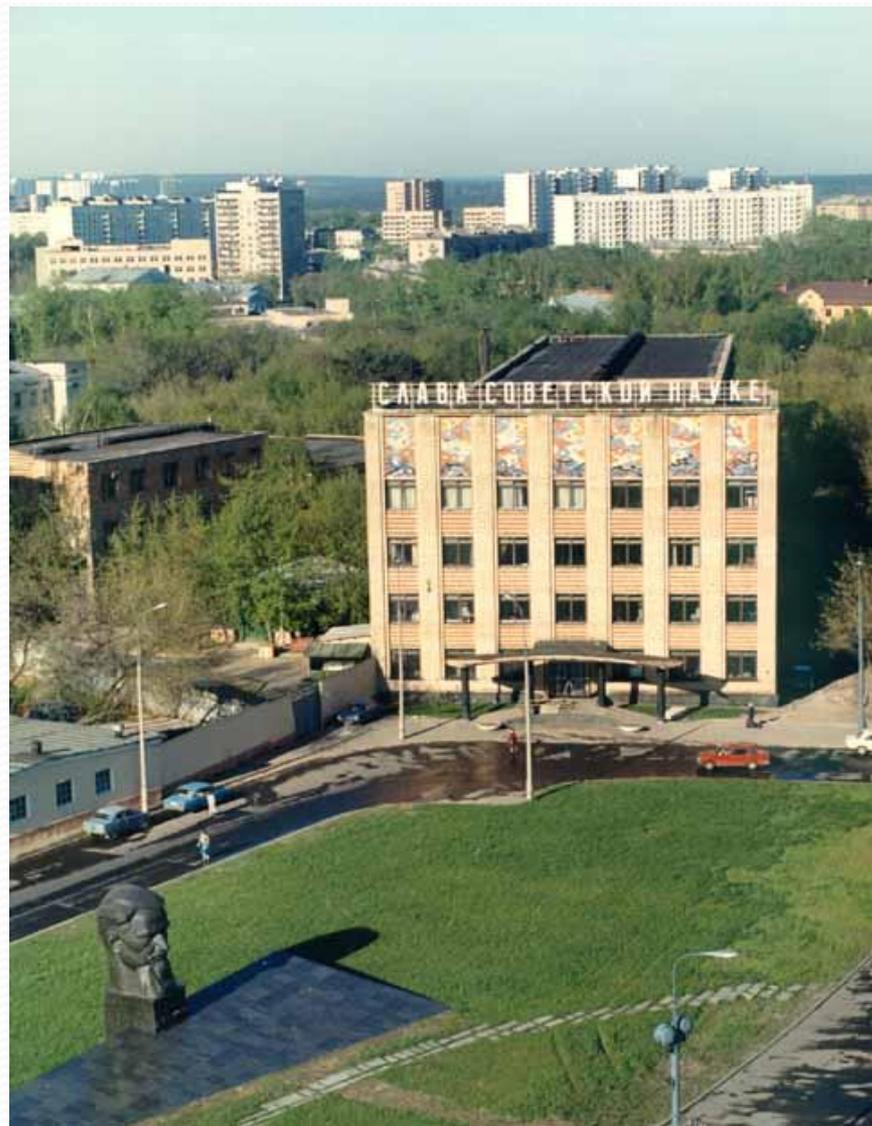
Заболевание	Изменение экспрессии гена		
	<i>GSK3B</i>	<i>SNCA</i>	<i>ST13</i>
Болезнь Паркинсона	—	↑↑	—
Церебральный атеросклероз	↓↓	↑	↓↓
Неврологические заболевания	~↓	↑	↓

*Отдел молекулярных основ
генетики человека
Института молекулярной
генетики РАН*

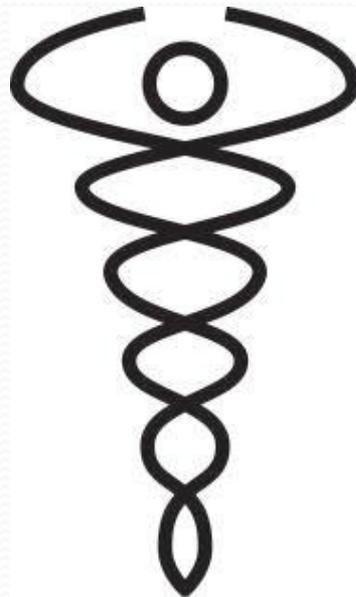
*Шадрина М.И. , Семенова Е.С.,
Филатова Е.В., Алиева А.Х.,
Сломинский П.А.*

*Отделение нейрогенетики
ГУ Центр Неврологии РАМН
Иллариошкин С.Н., Иванова-
Смоленская И.А.*

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ**



ПРИГЛАШАЕМ НА V ШКОЛУ ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКЕ «НЕПОСТОЯНСТВО ГЕНОМА»



Декабрь 2012 года, пансионат «Звенигородский» РАН

Все подробности - на сайте molgenschool.ru