

УДК 57.023

## ГЕНЫ БЕЛКОВ МИЕЛИНА, ЭКСПРЕССИЯ КОТОРЫХ СВЯЗАНА С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

© 2024 г. М. В. Шульская\*, П. А. Сломинский, М. И. Шадрин, А. Х. Алиева

*Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия*

*\*e-mail: shulskaia.m@yandex.ru*

Поступила в редакцию 08.02.2024 г.

После доработки 26.03.2024 г.

Принята к публикации 12.07.2024 г.

Миелин представляет собой высокоспециализированную форму плазматической мембраны. Постепенная потеря миелина является одним из характерных признаков как возрастных, так и патологических изменений мозга. В данном обзоре мы попытались охарактеризовать спектр генов, чьи продукты принимают участие в формировании и функционировании миелина ЦНС, а также оценить их возможный вклад в патогенез БП. Анализ опубликованных в настоящее время данных, полученных на модельных объектах и пациентах с БП, позволил выявить несколько генов белков миелина, которые могут быть связаны с развитием БП. Гены PLP1, MOBP, FA2H и HSPA8 являются наиболее перспективными для исследования их вклада в патогенез БП.

*Ключевые слова:* миелин, аксон, миелинизация, болезнь Паркинсона

**DOI:** 10.31857/S0044467724030011

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИЕЛИНА НЕЙРОНОВ ЦНС И ЕГО РОЛЬ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ НЕРВНЫХ КЛЕТОК

Миелин представляет собой высокоспециализированную форму плазматической мембраны. Многослойная (250–300 слоев в центральной нервной системе) оболочка образуется в результате разрастания и последующего спирального закручивания плазматической мембраны вокруг фрагментов аксонов проекционных нейронов при помощи особых глиальных клеток. В центральной нервной системе такими клетками являются олигодендроциты. Известно, что один олигодендроцит участвует в процессе миелинизации 40–60 аксонов, ограничиваясь притом лишь одним миелиновым сегментом; таким образом, один аксон миелинизируется сразу несколькими олигодендроцитами (Nave, 2010; Saab, Nave, 2017).

Главная функция миелина как в центральной, так и в периферической нервной системе – обеспечение электроизоляции аксонов, что позволяет регулировать скорость передачи нервного импульса. Компактность и многослойность (до 100 слоев) миелина позволяет увеличить скорость распространения нервного импульса от 1 до 50–100 м/с (Zalc, 2006; Simons, Nave, 2015). Другим

характерным свойством миелина является его высокая пластичность, обусловленная сложными молекулярными механизмами, такими как синтез компонентов миелина, их метаболизм и деградация. Предполагается, что процесс формирования миелина зависит от подтипа нейронов, области мозга и пространственно-временной передачи сигналов нейромедиаторов, высвобождаемых из разных клеток (Saab, Nave, 2017). Еще одна важная особенность миелина заключается в его способности изменяться структурно в течение онтогенеза (Cermenati et al., 2015). Изменениям подвержены такие параметры, как толщина миелина, длина междоузлия и перинодальная организация, регулируемые при помощи везикулярного экзоцитоза (Ford et al., 2015; Etcheberria et al., 2016; Schneider et al., 2016; Dutta et al., 2018). Довольно интенсивное и сложное взаимодействие между миелином и аксоном, осуществляемое при помощи целого ряда белков и липидов, а также межлипидные взаимодействия в слоях самого миелина помогают поддерживать правильность его структуры и стабильность (Olsen, Faergeman, 2017).

Миелин в пересчете на сухую массу состоит на 70–85% из липидов и на 15–30% из белков (Pierre Morell, 1999). Высокое содержание липидов способствует лучшей электроизоляции

(Harayama, Riezman, 2018). Основными липидными компонентами миеллина ЦНС являются холестерин, сфингогликолипиды (в основном галактоцереброзид), различные фосфолипиды и сфингомиелин. Основными белковыми компонентами являются основной белок миеллина (MBP), протеолипидный белок (PLP) и миеллиновый олигодендроцитарный гликопротеин (MOG) (Clements et al., 2003).

Постепенная потеря миеллина является одним из характерных признаков возрастных изменений мозга (Kohama et al., 2012). При патологии происходит нарушение формирования миеллина или же его деградация под влиянием как генетических факторов, так и факторов внешней среды (например, дефицит питательных веществ, терапевтические вмешательства, химические и биологические токсины) (рис. 1). Биохимические изменения, связанные с демиелинизацией нейронов ЦНС, как правило, сходны независимо от этиологии (Saab, Nave, 2017), однако сама демиелинизация может быть как причиной, так и следствием патологического процесса. Так, при одних демиелинизирующих заболеваниях сначала происходит избирательная дегенерация миеллина или миелинизирующих олигодендроцитов, а затем деградации подвергаются и аксоны. Как правило, данные заболевания имеют иммуноопосредованный или инфекционный патогенез; среди них наиболее распространенным является рассеянный склероз, также встречаются лейкоэнцефалопатии, периферические невропатии и

др. В других случаях (лейкодистрофии, болезни лизосомального накопления, наследственные невропатии и т.д.) происходит дегенерация нейронов, приводящая в конечном итоге к их демиелинизации (Garcia-Gil, Albi, 2017). Например, при болезни Альцгеймера потеря миеллина аксонами происходит уже на ранних клинических стадиях заболевания задолго до появления первых симптомов (Altevogt et al., 2002; Dean et al., 2017; Papuc, Rejdak, 2020).

## ПРОЦЕССЫ МИЕЛИНИЗАЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний и обусловлена медленной неуклонно прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов среднего мозга. Известно, что характерные для БП двигательные симптомы, такие как тремор, постуральная неустойчивость, гипокинезия и пластический гипертонус, появляются при гибели примерно 50–60% дофаминергических нейронов в черной субстанции и снижении дофамина в стриатуме на 70–80% (Bernheimer et al., 1973; Fowler, 2007; Cookson et al., 2008). На сегодняшний день известен целый ряд молекулярных клеточных процессов, лежащих в основе патогенеза БП, начиная с классических (аутофагия, митохондриальная дисфункция и др.) (Shimura et al., 2001; Youle, Narendra, 2011; Ding, Yin, 2012; Lin, Farrer, 2014; Beilina, Cookson, 2016; Bose, Beal, 2016; Voigt et

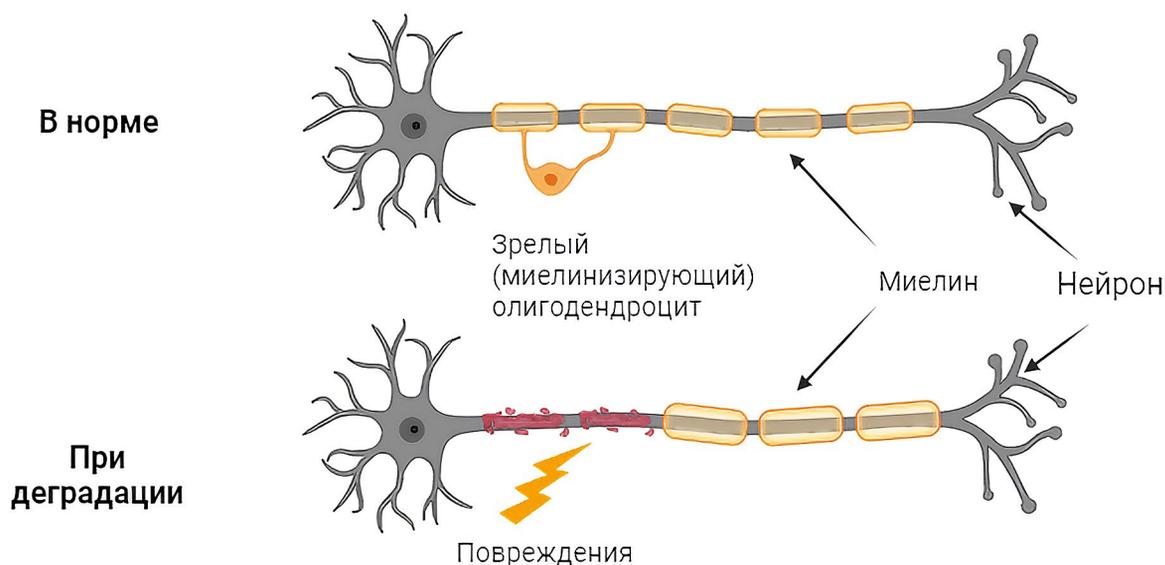


Рис. 1. Схематическое изображение миелина ЦНС в норме и в процессе деградации.

Fig. 1. Schematic representation of normal and degrading CNS myelin.

al., 2016) и заканчивая такими недавно выявленными процессами, как нарушение везикулярного транспорта, окислительный стресс и апоптоз (Dong-Chen et al., 2023; Ye et al., 2023). Однако поиск молекулярно-генетических механизмов развития БП активно продолжается, поскольку известны далеко не все механизмы, связанные с патогенезом БП, а процессы, инициирующие развитие процесса нейродегенерации при БП, и вовсе остаются малоизученными.

Изучая патологические изменения в мозге больных БП, известный немецкий патологоанатом Х. Браак впервые отметил нейропротекторную роль миелина при данном заболевании. Им было отмечено, что сильнее всего деградации подвержены проекционные нейроны, имеющие разветвленные и тонкие аксоны, которые начинают миелинизироваться в последнюю очередь. В то же время нейроны с сильно миелинизованными аксонами (как правило, такая миелинизация начинается еще пренатально) оказываются невосприимчивы к нейродегенерации. Интересно, что данная закономерность была выявлена для всех типов нейронов и областей мозга (Braak, Del Tredici, 2009). Таким образом, им был сделан вывод о том, что развитие нейродегенеративного процесса в коре головного мозга при БП в обратном порядке повторяет последовательность миелинизации нейронов данной области (Braak, Del Tredici, 2004). На сегодняшний день имеются данные о том, что толщина миелина имеет решающее значение для эффективной передачи сигналов, а его повреждение или истончение приводит к десинхронизации передачи электрического импульса, который со временем затухает на коротком расстоянии, несмотря на его более высокую скорость, что, несомненно, может иметь значение при изучении патогенеза заболеваний, связанных с демиелинизацией (Jacak, Jacak, 2022).

#### *Роль липидов миелина при БП*

Тесная связь сфинголипидов с нейродегенеративными заболеваниями обусловлена их функцией основного структурного компонента плазматической мембраны олигодендроцитов и миелина (Sermenati et al., 2015). В последние годы активно расширяются знания о роли сфинголипидов в патогенезе БП, при этом наибольшее внимание уделяется церамидам, являющимся предшественниками сложных сфинголипидов (Custodia et al., 2021, Vos et al., 2023), а влияние сфингомиелина, играющего ключевую роль в нормальной и патологической физиологии го-

ловного мозга, на развитие БП изучено недостаточно (Signorelli et al., 2021).

В результате исследований, проведенных *in vitro*, с использованием животных моделей БП, а также образцов периферической крови и тканей пациентов с БП было показано, что прогрессирование БП и тяжесть ее течения напрямую связаны с изменением метаболизма сфингомиелина. Тем не менее его молекулярные механизмы остаются не до конца изученными. Предполагается, что сфингомиелин участвует в развитии БП за счет обеспечения передачи нервных импульсов, пресинаптической пластичности и влияния на локализацию рецепторов нейромедиаторов (Signorelli et al., 2021). Анализ ферментов, метаболизирующих сфингомиелин, позволил частично прояснить его роль в патогенезе БП.

Известно, что гидролиз сфингомиелина осуществляется в плазматической мембране (с получением церамида и фосфохолина) при помощи сфингомиелиназ. У человека имеется пять сфингомиелиназ, которые отличаются N-концевым участком и кодируются генами *SMPD1-SMPD5* (Hofmann et al., 2000; Airola, Hannun, 2013). Для двух из них (*SMPD1* и *SMPD3*) существуют данные о роли в патогенезе БП.

Было показано, что мутации в гене *SMPD1* приводят к существенному снижению активности сфингомиелиназы, что в свою очередь приводит к накоплению сфингомиелина и нарушению процесса аутофагии (Bernardo et al., 2021). На сегодняшний день уже несколькими группами исследователей на различных этнических выборках было показано, что мутации с.996delC (p.fsP330), p.L302P, p.P332R, p.Y500H, p.P533L и p.R591C в гене *SMPD1* достоверно чаще встречаются у больных БП по сравнению с контрольными выборками. Гомозиготность по мутациям в данном гене *приводит к развитию* болезни Немана–Пика, в то время как гетерозиготные мутации в *SMPD1* являются новым генетическим фактором риска развития БП (Dagan et al., 2015; Gan-Or et al., 2015; Schuchman, Wasserstein, 2015; Mao et al., 2017).

Никаких различий в уровне экспрессии генов *SMPD1* и *SMPD2* в клетках стриатума и черной субстанции мышей с МРТГ-индуцированной моделью БП выявлено не было (Blokhin et al., 2022). В то же время было обнаружено снижение уровня экспрессии гена *SMPD3* в стриатуме и гиппокампе мышей с МРТГ-индуцированной моделью БП, что подчеркивает важность дальнейшего изучения вклада сфингомиелиназ в па-

тогенез БП (Cataldi et al., 2017; Signorelli et al., 2021).

#### *Роль структурных белков миелина в БП*

Белки составляют около 15–30% от общего количества вещества миелина. Их отличительной особенностью является небольшой размер (до 30 кДа). Наиболее представленными являются: основной белок миелина (myelin basic protein (MBP)), миелиновый протеолипидный белок (myelin proteolipid protein (PLP)) и основной олигодендроцитный белок миелина (myelin oligodendrocyte basic protein (MOBP)) (Yamamoto et al., 1994; Baron, Hoekstra, 2010; Frid et al., 2015).

Основной белок миелина представляет собой мембранный полупогружной белок. MBP кодируется одним геном и имеет множество изоформ, возникающих в результате альтернативного сплайсинга или посттрансляционных модификаций. Основной его особенностью является способность к многочисленным поверхностным взаимодействиям, причем данное свойство MBP уникально среди всех белков миелина (Harauz et al., 2009). При демиелинизации MBP довольно быстро деградирует с формированием агрегатов, что было показано при хроническом рассеянном склерозе. Авторами также была высказана гипотеза о возможном существовании подобных агрегатов при БП (Frid et al., 2015).

Миелиновый протеолипидный белок (PLP) кодируется геном *PLP1* и является вторым основным белковым компонентом миелина, обеспечивающим его стабильность и компактизацию (Greer, Lees, 2002). Полнотранскриптомный анализ образцов лобной коры пациентов с БП (post mortem) и трансгенных крыс со сверхэкспрессией альфа-синуклеина показал повышенную экспрессию гена *PLP1* в обоих случаях (Hentrich et al., 2020).

Основной олигодендроцитный белок миелина, кодируемый геном *MOBP*, является третьим по распространенности миелиновым белком, а его основная роль состоит в поддержании уплотненной структуры миелина (Montague et al., 2006). Было показано, что полиморфизм rs616147 в гене *MOBP* является фактором риска развития БП (Siokas et al., 2022). Кроме того, MOBP был выявлен в качестве компонента кортикальных телец Леви в образцах мозга, полученных от пациентов с БП (Kon et al., 2019).

Таким образом, полученные на сегодняшний день данные косвенно подтверждают участие ос-

новных белковых компонентов миелина в патогенезе БП.

#### *Роль везикулярного транспорта миелина при БП*

Везикулярный транспорт является одним из базовых клеточных процессов. Нарушения путей транспортировки, сортировки или правильной доставки везикул могут быть вовлечены в развитие БП (Ebanks et al., 2019). Миелинизирующие олигодендроциты образуют самые маленькие внеклеточные везикулы, экзосомы, которые переносят ряд необходимых для формирования миелина белков (прежде всего PLP) (Kramer-Albers et al., 2007; Jin et al., 2021). Было показано, что нарушение процесса транспорта PLP приводит к нехватке данного белка в местах синтеза миелина, а следовательно, к остановке его роста (Hines et al., 2015; Koudelka et al., 2016; Almeida et al., 2021) и невозможности повторной миелинизации (Bakhti et al., 2011; Domingues et al., 2016). Снижение миелинизации нейронов вследствие нарушения везикулярного транспорта может быть одной из причин развития БП (Braak, Del Tredici, 2004; Braak, Del Tredici, 2009).

#### *Другие связанные с функционированием миелина гены, которые могут вносить вклад в развитие БП*

Помимо генов, чьи продукты напрямую участвуют в формировании миелина, существует ряд белков, опосредованно влияющих на дифференцировку олигодендроцитов, утилизацию поврежденного миелина и повторную миелинизацию аксона. При помощи анализа основных белковых продуктов миелина в базе данных STRING, а также анализа опубликованных данных нами был выявлен ряд генов, чьи белковые продукты могут быть связаны с развитием БП (табл. 1).

Так, была показана повышенная экспрессия мРНК-генов, входящих в кластер “миелин” (*Atp1b1*, *Tspan2*, *Hspa8*) в стриатуме и черной субстанции мышей с МФТП-индуцированной моделью БП (ранняя симптомная и поздняя досимптомная стадии) (Alieva et al., 2018). Интересно отметить, что схожие данные были получены для генов *ATP1B1* и *HSPA8* в черной субстанции пациентов с БП, в то время как ген *TSPAN2* практически не экспрессируется в миелине головного мозга человека (Hauser et al., 2005; Jayakrishna et al., 2020).

Другой исследовательской группой было выявлено изменение экспрессии ряда генов, кодирующих ферменты миелина (*Asah1*, *Asah2*, *Gba1*,

**Таблица 1.** Гены, продукты которых связаны с функционированием миелина и развитием БП  
**Table 1.** Genes encoding products that are associated with myelin functioning and the development of PD

Ген	Белок	Связь с миелином	Связь с БП	GO Ontology term
<i>FA2H</i>	Гидроксилаза жирных кислот	Участвует в поддержании структурной целостности миелина.	Один из субстратов убиквитина. Повышенная экспрессия у пациентов с БП и трансгенных крыс. Гомозиготная точковая мутация выявлена у пациента с гомозиготной делецией одного экзона в гене <i>PARK2</i> (Kruer et al., 2010; Bengner et al., 2019; Hentrich et al., 2020)	GO:0006682 Galactosylceramide biosynthetic process GO:0022010 Central nervous system myelination GO:0048709 Oligodendrocyte differentiation GO:0021782 Glial cell development GO:0042552 Myelination
<i>GPR37</i>	Рецептор, связанный с G-белком	Негативный регулятор дифференцировки олигодендроцитов и миелинизации. Мембранный полипептид, связанный с G-белком и названный рецептором Pacl, является субстратом паркина, накопление Pacl-R может привести к гибели дофаминергических нейронов при AR-JP	Повышенная экспрессия у пациентов с БП и трансгенных крыс. Мыши с выключенным <i>Gpr37</i> демонстрируют пониженную экспрессию миелин-ассоциированного гликопротеина MAG и повышенную восприимчивость к демиелинизации (Imai et al., 2001; Yang et al., 2016; Smith et al., 2017; Hentrich et al., 2020)	GO:0031175 Neuron projection development GO:0022008 Neurogenesis GO:0048468 Cell development GO:0007399 Nervous system development GO:0016043 Cellular component organization
<i>MAG</i>	Миелин-ассоциированный гликопротеин	Активно экспрессируется при инициации миелинизации, опосредует взаимодействие между олигодендроцитами и близлежащими аксонами	Повышенная экспрессия у пациентов с БП и трансгенных крыс (Quarles, 2007; Hentrich et al., 2020), (Lopez, 2014)	GO:0032289 Central nervous system myelin formation GO:0032288 Myelin assembly GO:0022010 Central nervous system myelination GO:0048709 Oligodendrocyte differentiation GO:0021782 Glial cell development
<i>MOG</i>	Миелиновый олигодендроцитный гликопротеин	“Молекула адгезии”, необходимая для обеспечения структурной целостности миелина, синтезируется олигодендроцитами на поздних этапах миелинизации.	Повышенная экспрессия у пациентов с БП и трансгенных крыс, MOG-индуцированная нейтропекция поврежденной нигростриарной системы в мышцах с МРТГ-индуцированной моделью БП (Kurkowska-Jastrzebska et al., 2009; Hentrich et al., 2020)	GO:0007417 Central nervous system development GO:0007399 Nervous system development GO:0016043 Cellular component organization
<i>UGT8</i>	Церамидгалактозилтрансфераза	Обеспечивает перенос церамида непосредственно в аппарат Гольджи, где дальнейшее добавление к нему фосфохолина приводит к образованию сфингомиелина.	Повышенная экспрессия у пациентов с БП и трансгенных крыс (Hentrich et al., 2020; Bouscary et al., 2021)	GO:0006682 galactosylceramide biosynthetic process GO:0032288 Myelin assembly GO:0042552 Myelination GO:0031175 Neuron projection development GO:0007417 Central nervous system development
<i>ATP1B1</i>	Субъединица бета-1 АТФазы, транспортирующая натрий/калий	Компонент Na/K канала мембран в миелинизированных аксонах спирального ганглия улитки человека	Изменение экспрессии у мышей с МФТП-индуцированной моделью БП через бч после введения токсина, а также у пациентов с БП ( <i>post mortem</i> черная субстанция) (Hauser et al., 2005; Alieva et al., 2018)	GO:0016043 Cellular component organization

## Продолжение Таблицы 1

Ген	Белок	Связь с миелином	Связь с БП	GO Ontology term
<i>TSPAN2</i>	Тетраспанин 2	Синтезируется олигодендроцитами для облегчения процесса передачи сигнала от нейрона, возможно участвует в поддержании его стабильности миелина	Изменение экспрессии у мышей с МФТП-индуцированной моделью БП через 6 ч после введения токсина (Birling et al., 1999; Yaseen et al., 2017; Alieva et al., 2018; Gargareta et al., 2022)	GO:0048709 Oligodendrocyte differentiation GO:0021782 Glial cell development GO:0042552 Myelination GO:0031175 Neuron projection development GO:0007417 Central nervous system development
<i>HSPA8</i>	Белок теплового шока 70	Является шапероном для основного белка миелина (МВР), может принимать участие в дисагрегации токсичных олигомеров $\alpha$ -синуклеина	Изменение экспрессии у мышей с МФТП-индуцированной моделью БП через 6 ч после введения токсина. Снижение уровня мРНК и его белка в периферической крови пациентов с БП (Redeker et al., 2012; Paragiannakis et al., 2015; Alieva et al., 2018; Bonam et al., 2019; Jayakrishna et al., 2020)	GO:0016043 Cellular component organization
<i>CNTN1</i>	Контактин 1	Белок клеточной адгезии участвует в регулировании процессов миелинизации и формирования перехватов Ранвье	Количество белка контактина в спинномозговой жидкости снижено у пациентов с БП накапливаясь в то же время в тельцах Леви. Связь rs1442190 в <i>CNTN1</i> с мутацией G2019S в гене <i>LRKK2</i> у пациентов с БП (Çolakoglu et al., 2014; Vacic et al., 2014; Chatterjee et al., 2020)	GO:0032289 Central nervous system myelin formation GO:0032288 Myelin assembly GO:0022010 Central nervous system myelination GO:0048709 Oligodendrocyte differentiation GO:0021782 Glial cell development

*Cers1*, *Cers5*), в черной субстанции мышей с МФТП-индуцированной моделью ранней симптомной и досимптомной стадий БП (Blokhin et al., 2022).

В одной из работ было показано достоверное изменение экспрессии гена *MAG*, а также еще четырех генов, связанных с функционированием миелина (*FA2H*, *MOG*, *GPR37*, *UGT8*), в образцах лобной коры как пациентов с БП, так и трансгенных крыс со сверхэкспрессией альфа-синуклеина (Hentrich et al., 2020).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре мы попытались охарактеризовать спектр генов, чьи продукты принимают участие в формировании и функционировании миелина ЦНС, а также оценить их возможный вклад в патогенез болезни Паркинсона.

Анализ работ, связанных с изменением экспрессии генов миелина, позволяет утверждать, что любые изменения экспрессии (как повышение, так и снижение) генов, чьи продукты явля-

ются непосредственными компонентами миелина, участвуют в молекулярных взаимодействиях миелина и окружающей его среды (табл. 1), приводят к нарушению миелинизации аксонов и усилению процессов нейродегенерации, что косвенно подтверждает исследования Браака по наличию большого числа слабомиелинизированных или же вовсе лишенных миелина нейронов при БП (Braak, Del Tredici, 2004; Braak, Del Tredici, 2009). Резкое снижение экспрессии генов может говорить о том, что компенсаторные возможности клеток иссякают, приводя к развитию процесса демиелинизации и дальнейшей нейродегенерации. При этом повышение экспрессии какого-либо гена также приводит к клеточной гибели. Например, при БП наблюдается накопление сфингомиелина (Signorelli et al., 2021), а также агрегатов белков МВР и МОВР (Frid et al., 2015; Kon et al., 2019), что приводит к гибели клеток из-за цитотоксичности данных веществ.

Изменение миелинизации нейронов начинается на самых ранних клинических стадиях БП. На сегодняшний день мы не можем однозначно утверждать, являются ли эти изменения причи-

ной или же результатом нейродегенеративных процессов. Кроме того, необходимо отметить, что все исследования, связанные с изменением экспрессии в тех или иных отделах головного мозга, проводятся с использованием постмортальных образцов пациентов либо животных моделей БП и имеют ряд ограничений (технических, морфологических, генетических и др.).

Поскольку на сегодняшний день невозможно проводить прижизненные исследования экспрессии генов в тканях головного мозга пациентов с БП, необходимо производить сопоставление всех получаемых данных: результатов анализа как постмортальных образцов мозга или периферической крови пациентов, так и данных, получаемых на различных моделях БП, что позволит в дальнейшем выявить ряд новых генов-кандидатов БП. На данный момент хотелось бы выделить гены *PLP1*, *MOBP*, *FA2H* и *HSPA8* как наиболее перспективные для дальнейшего изучения их вклада в патогенез БП.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа Марины Шульской, Петра Сломинского проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ “Курчатовский институт” (ГЗ - 5Ф - ИМГ.9). Работа Марии Шадринной, Анели Алиевой проведена при частичной финансовой поддержке Российским научным фондом (РНФ) (соглашение № 20-15-00262).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ КАЖДОГО АВТОРА

М.В. Шульская – написание текста статьи, П.А. Сломинский, М.И. Шадринна – редактирование текста статьи, А.Х. Алиева – разработка концепции.

#### УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Данный обзор не содержит каких-либо первичных данных и основан на литературных

данных, доступных по ссылкам из списка литературы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Airola M.V., Hannun Y.A.* Sphingolipid metabolism and neutral sphingomyelinases. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013. 215: 57–76.
- Alieva A.K., Zyrin V.S., Rudenok M.M., Kolacheva A.A., Shulskaya M.V., Ugryumov M.V. et al.* Whole-transcriptome analysis of mouse models with MPTP-induced early stages of Parkinson’s disease reveals stage-specific response of transcriptome and a possible role of myelin-linked genes in neurodegeneration. *Mol. Neurobiol.* 2018. 55 (9): 7229–7241.
- Almeida R.G., Williamson J.M., Madden M.E., Early J.J., Voas M.G., Talbot W.S. et al.* Myelination induces axonal hotspots of synaptic vesicle fusion that promote sheath growth. *Curr. Biol.* 2021. 31 (17): 3743–3754.
- Altevogt B.M., Kleopa K.A., Postma F.R., Scherer S.S., Paul D.L.* Connexin29 is uniquely distributed within myelinating glial cells of the central and peripheral nervous systems. *J. Neurosci.* 2002. 22 (15): 6458–6470.
- Bakhti M., Winter C., Simons M.* Inhibition of myelin membrane sheath formation by oligodendrocyte-derived exosome-like vesicles. *J. Biol. Chem.* 2011. 286 (1): 787–796.
- Bandres-Ciga S., Cookson M.R., Saez-Atienzar S., Bonet-Ponce L., Billingsley K., Vitale D., Blauwendraat C., Gibbs J.R. et al.* International Parkinson’s Disease Genomics Consortium (IPDGC).
- Baron W., Hoekstra D.* On the biogenesis of myelin membranes: sorting, trafficking and cell polarity. 2010. *FEBS Lett.* 584 (9): 1760–1770.
- Beilina A.* Genes associated with Parkinson’s disease: regulation of autophagy and beyond. *J Neurochem.* 2016. 139, Suppl 1: 91–107.
- Benger M., Mankad K., Proukakis C., Mazarakis N.D., Kinali M.* The Interaction of Genetic Mutations in PARK2 and FA2H Causes a Novel Phenotype in a Case of Childhood-Onset Movement Disorder. 2019. *Front. Neurol.* 10: 555.
- Bernardo A., De Nuccio C., Visentin S., Martire A., Minghetti L., Popoli P., Ferrante A.* Myelin Defects in Niemann-Pick Type C Disease: Mechanisms and Possible Therapeutic Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22 (16).
- Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K., Seitelberger F.* Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci.* 1973. 20: 415–455.
- Birling M.C., Tait S., Hardy R.J., Brophy J.* A novel rat tetraspan protein in cells of the oligodendrocyte lineage. *J. Neurochem.* 1999. 73 (6): 2600–2608.
- Blokhin V., Shupik M., Gutner U., Pavlova E., Lebedev A.T., Maloshitskaya O. et al.* The Sphingolipid Asset Is

- Altered in the Nigrostriatal System of Mice Models of Parkinson's Disease. *Biomolecules*. 2022. 12 (1): 93.
- Bonam S.R., Ruff M., Muller S. HSPA8/HSC70 in Immune Disorders: A Molecular Rheostat that Adjusts Chaperone-Mediated Autophagy Substrates. *Cells*. 2019. 8 (8).
- Bose A., Beal M.F. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016. 139 Suppl 1: 216–231.
- Bouscary A., Quessada C., Rene F., Spedding M., Turner B.J., Henriques A. et al. Sphingolipids metabolism alteration in the central nervous system: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and other neurodegenerative diseases. *Semin Cell. Dev. Biol*. 2021. 112: 82–91.
- Braak H., Del Tredici K. Poor and protracted myelination as a contributory factor to neurodegenerative disorders. *Neurobiol. Aging*. 2004. 25 (1): 19–23.
- Braak H., Del Tredici K. Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol*. 2009. 201: 1–119.
- Cataldi S., Arcuri C., Hunot S., Légeron F.-P., Mecca C., Garcia-Gil M. et al. Neutral Sphingomyelinase Behaviour in Hippocampus Neuroinflammation of MPTP-Induced Mouse Model of Parkinson's Disease and in Embryonic Hippocampal Cells. *Mediators of Inflammation*. 2017. 2017: 2470950.
- Cermenati G., Mitro N., Audano M., Melcangi R.C., Crestani M., De Fabiani E., Caruso D. Lipids in the nervous system: from biochemistry and molecular biology to patho-physiology. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. 1851 (1): 51–60.
- Chatterjee M., van Steenoven I., Huisman E., Oosterveld L., Berendse H., van der Flier W.M. et al. Contactin-1 Is Reduced in Cerebrospinal Fluid of Parkinson's Disease Patients and Is Present within Lewy Bodies. *Biomolecules*. 2020. 10 (8).
- Clements C.S., Reid H.H., Beddoe T., Tynan F.E., Perugini M.A., Johns T.G. et al. The crystal structure of myelin oligodendrocyte glycoprotein, a key autoantigen in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. 100 (19): 11059–11064.
- Çolakoğlu G., Bergstrom-Tyrberg U., Berglund E.O., Ranscht B. Contactin-1 regulates myelination and nodal/paranodal domain organization in the central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. 111 (3): E394–403.
- Cookson M.R., Hardy J., Lewis P.A. Genetic neuropathology of Parkinson's disease. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2008. 1: 217–231.
- Custodia A., Aramburu-Núñez M., Correa-Paz C., Posado-Fernández A., Gómez-Larrauri A., Castillo J. et al. Ceramide Metabolism and Parkinson's Disease-Therapeutic Targets. *Biomolecules*. 2021. 11 (7).
- Dagan E., Adir V., Schlesinger I., Borochowitz Z., Ayoub M., Mory A. et al. SMPD1 mutations and Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2015. 21 (10): 1296–1297.
- Dean D.C.3rd, Hurley S.A., Kecskemeti S.R., O'Grady J.P., Canda C., Davenport-Sis N.J. et al. Association of Amyloid Pathology With Myelin Alteration in Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2017. 74 (1): 41–49.
- Ding W.X., Yin X.M. Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. *Biol Chem*. 2012. 393 (7): 547–564.
- Domingues H.S., Portugal C.C., Socodato R., Relvas J.B. Oligodendrocyte, Astrocyte, and Microglia Crosstalk in Myelin Development, Damage, and Repair. *Front. Cell Dev. Biol*. 2016. 4.
- Dong-Chen X., Yong C., Yang X., Chen-Yu .S., Li-Hua P. Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023. 8 (1): 73.
- Dutta D.J., Woo D.H., Lee P.R., Pajevic S., Bukalo O., Huffman W.C. et al. Regulation of myelin structure and conduction velocity by perinodal astrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018. 115 (46): 11832–11837.
- Ebanks K., Lewis P.A., Bandopadhyay R. Vesicular Dysfunction and the Pathogenesis of Parkinson's Disease: Clues From Genetic Studies. *Front. Neurosci*. 2019. 13: 1381.
- Etxeberria A., Hokanson K.C., Dao D.Q., Mayoral S.R., Mei F., Redmond S.A., et al. Dynamic Modulation of Myelination in Response to Visual Stimuli Alters Optic Nerve Conduction Velocity. *J. Neurosci*. 2016. 36 (26): 6937–6948.
- Ford M.C., Alexandrova O., Cossell L., Stange-Marten A., Sinclair J., Kopp-Scheinflug C. et al. Tuning of Ranvier node and internode properties in myelinated axons to adjust action potential timing. *Nat. Commun*. 2015. 6: 8073.
- Fowler C.J. Update on the neurology of Parkinson's disease. *Neurolog Urodyn*. 2007. 26 (1): 103–109.
- Frid K., Einstein O., Friedman-Levi Y., Binyamin O., Ben-Hur T., Gabizon R. Aggregation of MBP in chronic demyelination. *Ann. Clin. Transl. Neurol*. 2015. 2 (7): 711–721.
- Gan-Or .Z., Orr-Urtreger A., Alcalay R.N., Bressman S., Giladi N., Rouleau G.A. The emerging role of SMPD1 mutations in Parkinson's disease: Implications for future studies. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2015. 21 (10): 1294–1295.
- Garcia-Gil M., Albi E. Nuclear Lipids in the Nervous System: What they do in Health and Disease. *Neurochem. Res*. 2017. 42 (2): 321–336.
- Gargareta V.I., Reuschenbach J., Siems S.B., Sun T., Piepkorn L., Mangana C. et al. H.B. Conservation and divergence of myelin proteome and oligodendrocyte transcriptome profiles between humans and mice. *Elife*. 2022. 11.
- Greer J.M., Lees M.B. Myelin proteolipid protein – the first 50 years. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2002. 34 (3): 211–215.

- Harauz G., Ladizhansky V., Boggs J.M. Structural polymorphism and multifunctionality of myelin basic protein. *Biochem.* 2009. 48 (34): 8094–8104.
- Harayama T., Riezman H. Understanding the diversity of membrane lipid composition. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018. 19 (5): 281–296.
- Hauser M.A., Li .Y.J., Xu .H., Noureddine M.A., Shao Y.S., Gullans S.R. et al. Expression profiling of substantia nigra in Parkinson disease, progressive supranuclear palsy, and frontotemporal dementia with parkinsonism. *Arch. Neurol.* 2005. 62 (6): 917–921.
- Hentrich T., Wassouf Z., Ehrhardt C., Haas E., Mills J.D., Aronica E. et al. Increased expression of myelin-associated genes in frontal cortex of SNCA overexpressing rats and Parkinson's disease patients. *Aging (Albany NY).* 2020. 12 (19): 18889–18906.
- Hines J.H., Ravanelli A.M., Schwindt R., Scott E.K., Appel B. Neuronal activity biases axon selection for myelination in vivo. *Nat. Neurosci.* 2015. 18 (5): 683–689.
- Hofmann K., Tomiuk S., Wolff G., Stoffel W. Cloning and characterization of the mammalian brain-specific, Mg<sup>2+</sup>-dependent neutral sphingomyelinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. 97 (11): 5895–5900.
- Imai Y., Soda M., Inoue H., Hattori N., Mizuno Y., Takahashi R. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell.* 2001. 105 (7): 891–902.
- Jacac J.E., Jacac W.A. The Role of Myelin in Malfunctions of Neuron Transmittance. *Neurosci.* 2022. 505: 125–156.
- Jayakrishna T., Nellore J., Veerappan V. Gender specific mRNA expression of HSPA8 in Parkinson's disease. 2020. 3391–3395.
- Jin T., Gu .J., Li .Z., Xu .Z., Gui Y. Recent Advances on Extracellular Vesicles in Central Nervous System Diseases. *Clin. Interv. Aging.* 2021. 16: 257–274.
- Kohama S.G., Rosene D.L., Sherman L.S. Age-related changes in human and non-human primate white matter: from myelination disturbances to cognitive decline. *Age (Dordr).* 2012. 34 (5): 1093–1110.
- Kon T., Tanji K., Mori F., Kimura A., Kakita A., Wakabayashi K. Immunoreactivity of myelin-associated oligodendrocytic basic protein in Lewy bodies. *Neuropat.* 2019. 39 (4): 279–285.
- Koudelka S., Voas M.G., Almeida R.G., Baraban M., Soetaert J., Meyer M.P. et al. Individual Neuronal Subtypes Exhibit Diversity in CNS Myelination Mediated by Synaptic Vesicle Release. *Curr. Biol.* 2016. 26 (11): 1447–1455.
- Kramer-Albers E.M., Bretz N., Tenzer S., Winterstein C., Mobius W., Berger H. et al. Oligodendrocytes secrete exosomes containing major myelin and stress-protective proteins: Trophic support for axons? *Proteomics Clin. Appl.* 2007. 1 (11): 1446–1461.
- Kruer M.C., Paisan-Ruiz C., Boddaert N., Yoon M.Y., Hama H., Gregory A. et al. Defective FA2H leads to a novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Ann. Neurol.* 2010. 68 (5): 611–618.
- Kurkowska-Jastrzebska I., Bałkowiec-Iskra E., Ciesielska A., Joniec I., Cudna A., Zaremba M.M. et al. Decreased inflammation and augmented expression of trophic factors correlate with MOG-induced neuroprotection of the injured nigrostriatal system in the murine MPTP model of Parkinson's disease. *Int. Immunopharmacol.* 2009. 9 (6): 781–791.
- Lin M.K., Farrer M.J. Genetics and genomics of Parkinson's disease. *Genome Med.* 2014. 6 (6): 48.
- Lopez P.H. Role of myelin-associated glycoprotein (siglec-4a) in the nervous system. *Adv. Neurobiol.* 2014. 9: 245–262.
- Mao C.Y., Yang J., Wang H., Zhang S.Y., Yang Z.H. et al. SMPD1 variants in Chinese Han patients with sporadic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017. 34: 59–61.
- Montague P., McCallion A.S., Davies R.W., Griffiths I.R. Myelin-associated oligodendrocytic basic protein: a family of abundant CNS myelin proteins in search of a function. *Dev. Neurosci.* 2006. 28 (6): 479–487.
- Nave K.A. Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature.* 2010. 468 (7321): 244–252.
- Olsen A.S.B., Faergeman N.J. Sphingolipids: membrane microdomains in brain development, function and neurological diseases. *Open Biol.* 2017. 7 (5).
- Papagiannakis N., Xilouri M., Koros C., Stamelou M., Antonelou R., Maniati M. et al. Lysosomal alterations in peripheral blood mononuclear cells of Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 2015. 30 (13): 1830–1834.
- Papuc E., Rejdak K. The role of myelin damage in Alzheimer's disease pathology. *Arch. Med. Sci.* 2020. 16 (2): 345–351.
- Pierre Morell R.H.Q. Characteristic Composition of Myelin. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects.* 6th edition, Siegel, GJ, Albers, RW, et al., Eds., Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.
- Quarles R.H. Myelin-associated glycoprotein (MAG): past, present and beyond. *J. Neurochem.* 2007. 100 (6): 1431–1448.
- Redeker V., Pemberton S., Bienvenut W., Bousset L., Melki R. Identification of protein interfaces between alpha-synuclein, the principal component of Lewy bodies in Parkinson disease, and the molecular chaperones human Hsc70 and the yeast Ssa1p. *J. Biol. Chem.* 2012. 287 (39): 32630–32639.
- Saab A.S., Nave K.A. Myelin dynamics: protecting and shaping neuronal functions. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. 47: 104–112.
- Schneider S., Gruart A., Grade S., Zhang Y., Kroger S., Kirchhoff F. et al. Decrease in newly generated oligodendrocytes leads to motor dysfunctions and changed myelin structures that can be rescued by transplanted cells. *Glia.* 2016. 64 (12): 2201–2218.

- Schuchman E.H., Wasserstein M.P.* Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 29 (2): 237–247.
- Shimura H., Schlossmacher M.G., Hattori N., Frosch M.P., Trockenbacher A., Schneider R. et al.* Ubiquitination of a new form of alpha-synuclein by parkin from human brain: implications for Parkinson's disease. *Science.* 2001. 293 (5528): 263–269.
- Signorelli P., Conte C., Albi E.* The Multiple Roles of Sphingomyelin in Parkinson's Disease. *Biomolecules.* 2021. 11 (9).
- Simons M., Nave K.A.* Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. 8 (1): a020479.
- Siokas V., Aloizou A.-M., Liampas I., Bakirtzjs C., Tsouris Z., Sgantzios M. et al.* Myelin-associated oligodendrocyte basic protein rs616147 polymorphism as a risk factor for Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 2022. 145 (2): 223–228.
- Smith B.M., Giddens M.M., Neil J., Owino S., Nguyen T.T., Duong D. et al.* Mice lacking Gpr37 exhibit decreased expression of the myelin-associated glycoprotein MAG and increased susceptibility to demyelination. *Neurosci.* 2017. 358: 49–57.
- Vacic V., Ozelius L.J., Clark L.N., Bar-Shira A., Gana-Weisz M., Gurevich T. et al.* Genome-wide mapping of IBD segments in an Ashkenazi PD cohort identifies associated haplotypes. *Hum. Mol. Genet.* 2014. 23 (17): 4693–4702.
- Voigt A., Berlemann L.A., Winklhofer K.F.* The mitochondrial kinase PINK1: functions beyond mitophagy. *J Neurochem.* 2016. 139 Suppl 1: 232–239.
- Vos M., Klein C., Hicks A.A.* Role of Ceramides and Sphingolipids in Parkinson's Disease. *J. Mol. Biol.* 2023. 435 (12): 168000.
- Yamamoto Y., Mizuno R., Nishimura T., Ogawa Y., Yoshikawa H., Fujimura H. et al.* Cloning and expression of myelin-associated oligodendrocytic basic protein. A novel basic protein constituting the central nervous system myelin. *J. Biol. Chem.* 1994. 269 (50): 31725–31730.
- Yang H.-J., Vainshtein A., Maik-Rachline G., Peles E.* G protein-coupled receptor 37 is a negative regulator of oligodendrocyte differentiation and myelination. *Nat. Commun.* 2016. 7 (1): 10884.
- Yaseen I.H., Monk P.N., Partridge L.J.* Tspan2: a tetraspanin protein involved in oligodendrogenesis and cancer metastasis. *Biochem. Soc. Trans.* 2017. 45 (2): 465–475.
- Ye H., Robak L.A., Yu M., Cykowski M., Shulman J.M.* Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. *Annu Rev Pathol* 2023. 18: 95–121.
- Youle R.J., Narendra D.P.* Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011. 12 (1): 9–14.
- Zalc B.* The acquisition of myelin: a success story. *Novartis Found Symp.* 2006. 276: 15–21.

## ROLE OF INDIVIDUAL STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ELEMENTS OF MYELIN IN PARKINSON'S DISEASE

M. V. Shulskaya<sup>#</sup>, P. A. Slominsky, M. I. Shadrina, A. Kh. Alieva

*National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia*

*#e-mail: shulskaya.m@yandex.ru*

Myelin is a highly specialized form of the plasma membrane. The gradual loss of myelin is typical for both age-related and pathological changes in the brain. In this review, we attempted to characterize the spectrum of genes which products are involved in the formation and functioning of CNS myelin, as well as to assess their possible contribution to the pathogenesis of PD. Analysis of currently published data obtained from model objects and patients with PD has identified several myelin protein genes that may be associated with the development of PD. The *PLP1*, *MOBP*, *FA2H*, and *HSPA8* genes are the most promising for studying their contribution to the pathogenesis of PD.

*Keywords:* myelin, axon, myelination, Parkinson's disease