

РОЛЬ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА И АМИЛОИДОВ БАКТЕРИЙ В РАЗВИТИИ СИНУКЛЕИНОПАТИЙ

Обзор

© 2024 Н.П. Трубицина¹, А.Б. Мативв¹, Т.М. Рогоза^{1,2}, А.А. Зудилова¹,
М.Д. Безгина¹, Г.А. Журавлева^{1,3}, С.А. Бондарев^{1,3*}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
кафедра генетики и биотехнологии, 199034 Санкт-Петербург, Россия;
электронная почта: s.bondarev@spbu.ru, stanislavspbgu@gmail.com

² Санкт-Петербургский филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова,
198504 Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет,
научная лаборатория биологии амилоидов, 199034 Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 18.09.2023

После доработки 16.01.2024

Принята к публикации 23.01.2024

Менее 10 лет назад начали накапливаться данные об ассоциации между изменением состава микробиоты кишечника и развитием синуклеинопатий у человека, в частности спорадической формы болезни Паркинсона (БП). Мы собрали данные из более чем 130 экспериментальных работ, в которых были представлены подобные результаты, и обобщили частоты обнаружения различных групп бактерий в этих работах. Важно отметить, что крайне редко у пациентов с БП детектировали однонаправленное изменение численности той или иной группы микроорганизмов (только увеличение или только снижение). Тем не менее нам удалось выявить несколько групп бактерий, которые были сверхпредставлены у пациентов с БП в проанализированных исследованиях. Существуют различные предположения о молекулярных механизмах, объясняющих подобные взаимосвязи. Чаще всего агрегацию α -синуклеина (α Syn) связывают с развитием воспалительных процессов, которые происходят в ответ на изменения микробиома. Однако накапливаются экспериментальные свидетельства о влиянии бактериальных белков, в том числе амилоидов (curli), а также различных метаболитов на агрегацию α Syn. В обзоре мы представили актуальные сведения о подобных примерах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амилоиды, альфа-синуклеин, болезнь Паркинсона, микробиом, дисбиоз, нейродегенеративные заболевания, бактериальные амилоиды, curli.

DOI: 10.31857/S0320972524030089 EDN: WJXEUC

ВВЕДЕНИЕ. БЕЛОК α Syn И СИНУКЛЕИНОПАТИИ

Интерес к белкам синуклеинам (Syn) значительно вырос после того, как была обнаружена генетическая и нейропатологическая связь между α Syn (кодируется геном *SNCA*) [1] и болезнью Пар-

кинсона (БП). Белок α Syn является основным компонентом патологических белковых образований внутри нейронов – телец Леви. Наличие таких скоплений является одним из диагностических признаков БП [2]. К настоящему времени идентифицированы также β - и γ -синуклеины [3, 4]. Как и α Syn, они представляют собой небольшие

Принятые сокращения: БА – болезнь Альцгеймера; БАС – боковой амиотрофический склероз; БП – болезнь Паркинсона; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; ЛПС – липополисахариды; НС – нервная система; ПНС – периферическая нервная система; сБП – спорадическая форма болезни Паркинсона; ЦНС – центральная нервная система; ЭНС – энтеральная нервная система; А β – β -амилоид; α Syn – α -синуклеин.

* Адресат для корреспонденции.

растворимые белки, присутствующие в основном в клетках нервной ткани и в некоторых опухолях у позвоночных [3]. Белок aSyn состоит из 140 а.о. [5, 6]. В его составе выделяют три домена: N-концевую область (1–60 а.о.), которая связывается с клеточной мембраной; гидрофобный участок NAC (неамилоидный компонент; 61–95 а.о.) и C-концевую гидрофильную область (96–140 а.о.) [6–8]. Известно, что aSyn способствует снижению апоптоза в дофаминергических нейронах [9], предотвращает окисление ненасыщенных жирных кислот [10], регулирует транспорт синаптических везикул на пресинаптических терминалях [11], участвует в формировании комплекса SNARE (soluble NSF (N-ethylmaleimide-sensitive factor) attachment receptor; растворимый рецептор прикрепления NSF (N-этилмалеимид-чувствительный фактор)) [12] и клатрин-зависимом эндоцитозе [13]. Тем не менее все функции белка aSyn пока еще не изучены.

Агрегация белка aSyn. Несмотря на многочисленные исследования, структура aSyn в физиологических условиях до конца не установлена. Считается, что он встречается в цитозоле преимущественно в виде естественно развернутого мономера [14]. Белок aSyn имеет склонность к агрегации, в результате чего он может формировать как олигомеры, так и фибриллы [15]. Эти комплексы могут иметь характерную кросс- β -структуру и обладать другими свойствами амилоидов [16, 17].

На процесс агрегации aSyn могут влиять различные факторы, среди них: кислотность [18], температура [19], «молекулярный краудинг» (crowding) – эффект сокращения свободного объема цитоплазмы клетки и увеличения концентрации молекул [20], ионы металлов (таких как алюминий, медь, железо, кобальт и марганец) [19], органические растворители [21], пестициды [19], aSyn-связывающие белки [22–24], липиды экзосом [25] и др. Кроме того, на нейротоксичность aSyn и его агрегацию могут влиять посттрансляционные модификации, например фосфорилирование [26, 27], убиквитинирование [28], нитрование [29], сумоилирование [30], протеолиз [31] и N-концевое ацетилирование [32]. Среди агрегатов aSyn, обнаруженных в тельцах Леви, около 90% белка фосфорилировано по остатку S129 [33]. Однако пока неясно стимулирует ли фосфорилирование aSyn его агрегацию или же оно ей препятствует, а также влияет ли оно на нейротоксичность aSyn [34]. Роль гликирования в развитии синуклеинопатий также кажется спорной. С одной стороны, белок с этой модификацией идентифицируют в лобной коре пациентов с БП [35, 36], и при этом его уровень повышен в крови таких людей [37]. С другой стороны, гликированный мономерный или олигомерный aSyn не образует фибриллы сам по себе,

препятствует агрегации немодифицированного белка [38, 39], а также хуже включается в фибриллы aSyn [40].

Различные шапероны, в том числе бактерий, также оказывают влияние на агрегацию aSyn. Белки CsgC и DnaK *Escherichia coli* ингибируют этот процесс [41, 42], а SlyD и DnaJ, наоборот, стимулирует агрегацию [42, 43]. Шаперон FKBP12 человека, относящийся к тому же семейству белков, что и SlyD, также ускоряет образование амилоидных агрегатов aSyn [43].

Результаты экспериментов на животных моделях и культурах клеток, включая культуры нейронов, указывают на патогенную роль агрегации aSyn, которая приводит к нарушению синаптической передачи, работы митохондрий и эндоплазматического ретикулума, вызывает дефектную аутофагию, нейровоспаление и окислительный стресс [44, 45]. Также было высказано предположение, что агрегация aSyn в пресинаптических терминалях влияет на сборку комплексов SNARE, снижая таким образом эффективность высвобождения дофамина [46]. Более того, некоторые синаптические белки и рецепторы нейротрансмиттеров, например, рецепторы к N-метил-D-аспарагиновой кислоте (NMDA) были идентифицированы как предполагаемые партнеры взаимодействия aSyn [47]. Так, было показано, что aSyn коагрегирует с адаптерным белком нейрональной синтазы оксида азота 1 (NOS1AP или CAPON; nitric oxide synthase 1 (neuronal) adaptor protein), опосредованно взаимодействующим с NMDA-рецепторами [24].

Прионоподобные свойства белка aSyn. Прионы у млекопитающих в узком смысле представляют собой инфекционные агенты, в которых белок PrP^{Sc} с измененной конформацией рекрутирует и преобразует свой нормальный аналог PrP^C, создавая таким образом самораспространяющиеся белковые частицы с неправильной укладкой, которые могут передаваться от клетки к клетке [48, 49]. Было выдвинуто предположение, что некоторые амилоидные белки, по-видимому, имеют аналогичный прионоподобный механизм распространения. Помимо aSyn, наличие прионных свойств предполагают и для других известных амилоидов: для β -амилоида (A β) [50], Tau [51] и хантинтина [52].

Впервые прионный механизм развития нейродегенерации при БП был предложен в работах Braak et al. [53, 54] на основе распределения патологических изменений, связанных с агрегацией aSyn, в головном мозге пациентов с БП. Позднее доказательства, подтверждающие прионоподобное распространение aSyn, были получены в результате наблюдения за агрегацией этого белка в трансплантированных тканях через несколько лет после операции, а именно была обнаружена

передача патологии Леви от хозяина к трансплантату [55, 56]. С тех пор в различных исследованиях было показано, что фибриллы α Syn, полученные из рекомбинантного белка или лизатов, выделенных из пораженного болезнью мозга, могут распространяться в прионоподобной манере в культурах различных типов клеток человека [57–59] и в мозге грызунов [60–63]. В ответ на вопрос, каким образом происходит перенос α Syn между клетками, было предложено несколько механизмов распространения α Syn. Например, есть свидетельства того, что мономеры, олигомеры и фибриллы α Syn могут транспортироваться с помощью везикул из клетки-донора путем экзоцитоза с последующим высвобождением во внеклеточное пространство и поглощением клетками-акцепторами [64, 65].

Синуклеинопатии – это группа нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся наличием включений в нейронах и/или глиальных оболочках, состоящих из агрегированного α Syn [66]. Патоморфологически синуклеинопатии можно разделить на две основные группы заболеваний: множественную системную атрофию (МСА) и болезни с формированием телец Леви [67, 68].

МСА можно разбить на два основных подтипа: оливопонтocerebellарную атрофию и стриатонигральную дегенерацию. МСА является двигательным расстройством, характеризующимся вариабельным сочетанием вегетативной недостаточности, паркинсонизма, мозжечковой атаксии, пирамидных знаков и немоторных симптомов [69].

Патологии с тельцами Леви подразделяют на три основных клинико-патологических подтипа: БП, деменция при БП и деменция с тельцами Леви. Однако тельца Леви и агрегаты α Syn обнаруживают и при ряде нейрометаболических заболеваний, таких как нейродегенерация, связанная с PLA2G6, нейродегенерация, связанная с POLG, болезнь Ниманна–Пика типа С и болезнь Краббе [70], а также у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) [71]. Кроме того, амилоидные агрегаты α Syn отмечают в аксональных сфероидах при нейроаксональных дистрофиях [72]. Симптоматика БП будет рассмотрена далее, но стоит отметить, что у большинства пациентов (около 83%) на поздних стадиях она развивается в деменцию при БП [73]. Признаками деменции с тельцами Леви являются: деменция, нейрокогнитивные изменения, паркинсонизм, зрительные галлюцинации и расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз [74].

БП можно разделить на две формы: спорадическую (сБП) с неизвестной этиологией и семейную с известной генетической этиологией [75]. В последнем случае выявлены замены в аминокислотной последовательности α Syn (например, A53T, A30P, E46K, A53E), которые связаны с аутосомно-доминантными формами БП [76–79]. Кроме того, семей-

ную БП вызывают дупликации и трипликации гена *SNCA* [80, 81]. В качестве факторов риска развития БП также рассматриваются различные мутации в других генах. Среди таких генов наиболее часто выявляют ген *LRRK2* (кодирует обогащенную лейциновыми повторами киназу 2; LRRK2), экспрессия которого увеличивается при воспалении в тканях толстой кишки у пациентов с БП и болезнью Крона, а также в клетках периферической иммунной системы [82]. Другими генами, мутации в которых ассоциируются с БП, являются *PINK1* (кодирует индуцированную фосфатазой и гомологом тензина киназу 1; PINK1) и *PRKN* (кодирует убиквитинлигазу паркин; parkin), которые играют ключевую роль в адаптивном иммунитете, репрессирова презентацию митохондриальных антигенов, т.е. являются репрессором аутоиммунных механизмов. Мутации в этих генах приводят к дисфункции митохондрий в некоторых формах БП [83].

БП сопровождается рядом симптомов, которые разделяют на двигательные (моторные) и немоторные. К моторным относятся тремор и ригидность конечностей, замедление движения (брадикинезия) и нарушение походки. Немоторные симптомы проявляются в виде нейропсихических нарушений, проблем со сном, депрессии, физической и умственной усталости, а также сенсорных расстройств: зрительной дисфункции, связанной с быстрым движением глазных яблок, гипосмии – снижении способности ощущать и различать запахи [84–86]. В большинстве случаев немоторные симптомы проявляются задолго до двигательных, что поднимает вопрос о том, где именно начинается развитие синуклеинопатий: в периферической (ПНС) или центральной нервной системе (ЦНС) [87].

В контексте обзора необходимо отдельно отметить, что у пациентов с БП (в частности, с сБП) наблюдаются желудочно-кишечные расстройства: избыточное слюноотделение, дисфагия, затруднение опорожнения желудка, запоры и ухудшение дефекации [84]. При этом нередко наблюдаются изменения в микробиоме кишечника (дисбиоз) [88–90]. Далее, мы более подробно обсудим примеры ассоциации между дисбиозом и развитием синуклеинопатий. При этом мы будем использовать термин «дисбиоз» в широком смысле в тех случаях, если речь идет как об увеличении, так и о снижении количества тех или иных групп микроорганизмов. В противном случае будет упомянут конкретный эффект. Термином «микробиом» мы будем обозначать характерное микробное сообщество (микробиоту), которое занимает некую среду обитания, обладающую определенными физико-химическими свойствами. Стоит отметить, что это понятие включает не только живые объекты, но и продукты их жизнедеятельности [91].

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОМА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ СИНУКЛЕИНОПАТИЙ

Кишечный микробиом человека. Для того чтобы разобраться, какие изменения происходят в микробиоме желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с БП, рассмотрим сначала состав кишечной микробиоты в норме. Человеческая микробиота в понимании современных исследователей представляет собой набор всех микроорганизмов, населяющих тело человека [92]. Она включает в себя бактерий, архей, одноклеточных эукариот (грибы и простейшие) и вирусов и непосредственно вовлечена в обеспечение здорового функционирования организма, что позволяет воспринимать ее как «скрытый орган» человека [93].

Для исследования микробиома человека в настоящее время активно используется два метода. Первый – ампликонное секвенирование переменного участка V3–V4 16S рибосомной РНК (рРНК), которое позволяет охарактеризовать состав бактерий и архей на таксономическом уровне и обнаружить структурные изменения в микробных сообществах. Однако таким способом нельзя определить штаммовые различия. Метагеномное секвенирование методом дробовика (shotgun sequencing) позволяет более конкретно оценить все геномное содержимое микробиома и добиться точной таксономической классификации, а также определить функции бактерий [94]. Различные стратегии, используемые для анализа наборов метагеномных данных, опираются на справочные базы данных, поэтому существует потребность в обширных и хорошо охарактеризованных коллекциях референсных микробных геномов. В настоящее время опубликовано множество масштабных исследований, посвященных расшифровке состава микробиоты кишечника человека [94–98].

Микробиоту можно подразделить на оральную, кожную, кишечную и респираторную, при этом считается, что микробиота кишечника является наиболее важной в контексте поддержания здоровья всего организма и самой богатой по видовому составу [93, 97]. Нынешнее понимание микробного сообщества кишечника человека в основном ограничивается таксономическими особенностями на уровне рода [97]. Тем не менее, по разным оценкам, кишечная микробиота человека включает от 200 до более 1000 видов бактерий [99–101]. Показано, что у здоровых людей кишечную микробиоту в основном формируют представители следующих бактериальных отделов: Bacillota (Firmicutes), Bacteroidota (Bacteroidetes), Actinomycetota (Actinobacteria), Pseudomonadota (Proteobacteria), Fusobacteriota (Fusobacteria) и Verrucomicrobiota (Verrucomicrobia) [102], среди

которых преобладают Bacillota и Bacteroidota [99, 102, 103] или, по другим работам, Bacillota и Actinomycetota [104]. В состав микробиома кишечника человека также входят грибы родов *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia* и *Cladosporium* [105] и археи (в основном метаногенные), среди которых преобладает вид *Methanobrevibacter smithii* [100, 106, 107].

Несмотря на многочисленные работы по изучению «здорового микробиома» человека, точного определения этого понятия нет [108]. Считается, что в норме микробиом характеризуется разнообразием микроорганизмов и устойчивым преобладанием двух ключевых отделов: Bacillota и Bacteroidota [109]. В ряде случаев при описании «здорового» микробиома с помощью секвенирования обращают внимание также на разнообразие генов, вовлеченных в поддержание симбиоза с хозяином [93, 110]. Следует отметить, что относительное распределение микроорганизмов уникально между людьми и может претерпевать изменения внутри одного и того же индивидуума под влиянием различных факторов. На микробиом человека при отсутствии патологий могут влиять следующие факторы: пол, возраст, диета, антибиотики, состояние окружающей среды, этническая принадлежность и многое другое [93, 110, 111]. Понимание состава здоровой микробиоты человека позволит разрабатывать эффективные стратегии манипулирования микробиомом в лечебных целях. В настоящее время уже используются несколько методов, среди которых наиболее распространены трансплантация кишечной микробиоты и прием пребиотиков, пробиотиков или синбиотиков [92].

Микробиота кишечника участвует в ряде биологических процессов. В первую очередь она позволяет эффективно извлекать энергию и питательные вещества из пищи за счет присутствия универсальных «метаболических» генов, продукты которых участвуют в различных ферментативных реакциях и биохимических путях [112]. Микробиота кишечника способна метаболизировать полисахариды и белки в короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), большинство из которых представляют собой ацетаты, бутираты или пропионаты. Они служат источником энергии для кишечного эпителия и печени [93, 113, 114]. За счет непосредственного участия кишечной микробиоты обеспечивается синтез биоактивных молекул, таких как витамины, аминокислоты и липиды [93].

Микробиота кишечника выполняет защитную роль в организме человека. Она не только защищает от внешних патогенов, производя противомикробные вещества, но и служит важным компонентом в развитии слизистой оболочки

кишечника и иммунной системы [93]. В контексте обзора важно отметить, что микробиота кишечника также опосредованно участвует в иммуномодуляции, в частности, в регуляции воспалительных процессов. Например, она опосредует миграцию нейтрофилов, что в дальнейшем оказывает влияние на дифференцировку Т-лимфоцитов в разные типы регуляторных и хелперных Т-клеток [115]. Дисбаланс кишечной микрофлоры может вести к развитию аутоиммунных заболеваний [116]. В дополнение к этому сами микроорганизмы способны продуцировать ряд молекул, например, дефензины, способствующие усилению воспалительного процесса [117]. Также есть данные, указывающие на роль микробиоты в поддержании функций CD8⁺ Т-лимфоцитов [118].

Не менее важная роль микробиоты кишечника состоит в поддержании постоянства внутренней среды путем взаимодействия с мозгом. Это взаимодействие носит название ось «кишечник–мозг» и является двунаправленной системой сигнальных путей, затрагивающих блуждающий нерв (*vagus*), иммунную систему и бактериальные метаболиты [119]. Продуцируемые кишечной микробиотой КЦЖК способны влиять на высвобождение нейротрансмиттеров слизистой оболочки [120], модулирование нейротрансмиттеров [121] и функционирование парасимпатической нервной системы (НС) [122]. В дополнение к этому, микробиота кишечника может влиять на работу афферентных сенсорных нервов, например, повышая их возбудимость посредством ингибирования кальций-зависимых каналов, как это происходит в случае *Lactobacillus reuteri* [123].

Микробиота и нейродегенеративные заболевания. Известен целый ряд разных примеров ассоциации изменения микробиома с различными заболеваниями, в том числе нейродегенеративными. Примеры включают болезнь Крона [124], синдром раздраженного кишечника [125], рак толстой кишки [126], болезнь Альцгеймера [127], диабет [128], ожирение [129] и ревматоидный артрит [130]. Далее, мы приведем несколько свидетельств взаимосвязи микробиома и развития нейродегенеративных заболеваний.

БА представляет собой нейродегенеративное заболевание, ведущее к прогрессирующей когнитивной дисфункции [131]. В микробиоме больных БА показано увеличение количества бактерий родов *Escherichia* и *Shigella*, которые вызывают провоспалительное состояние, а также снижение концентрации *Eubacterium rectale*, проявляющих противовоспалительную активность [132]. Также известно, что липополисахариды (ЛПС) бактерий могут индуцировать образование фибрилл Аβ [133, 134]. Эти и другие данные позволили высказать предположение, что некоторые

бактерии могут секретировать большое количество ЛПС и амилоидных белков, которые способны преодолевать ослабевающие при старении или заболевании кишечный или гематоэнцефалический барьеры, а также косвенно влиять на прохождение через эти защитные физиологические барьеры провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию БА [131, 135].

Дисбиоз кишечника считается важным фактором, влияющим на патогенез рассеянного склероза, который представляет собой иммунопосредованное хроническое неврологическое заболевание, связанное с демиелинизацией, повреждением аксонов и нейродегенерацией [136]. У пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом описано снижение количества бактерий, связанных с противовоспалительным ответом, а также увеличение числа бактерий, ответственных за провоспалительные реакции [137].

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с гибелью нейронов головного и спинного мозга, а также двигательных нейронов. В кишечнике больных БАС, а также трансгенных мышей, используемых для моделирования этого расстройства, показано снижение уровня различных бактерий, продуцирующих бутират (например, *Butyrivibrio fibrosolvens*, *Oscillibacter*, *Anaerostipes*) [138–140]. Кроме того, показано, что добавление бутирата в питьевую воду трансгенным мышам, используемым в качестве модели для изучения БАС, замедляет развитие заболевания [141].

Таким образом, известно уже немало примеров, демонстрирующих роль микробиома либо его метаболитов в развитии нейродегенеративных заболеваний. Существуют разнообразные гипотезы о возможных молекулярных механизмах, лежащих в основе этих явлений. В следующих разделах мы более подробно остановимся на роли микробиома в развитии синуклеинопатий и гипотезах, объясняющих эту взаимосвязь.

Ассоциация между микробиомом кишечника и синуклеинопатиями. Впервые в литературе связь между изменением микробиома кишечника и БП была показана в 2015 г. [142]. В этом исследовании в кишечном микробиоме у пациентов с БП было установлено пониженное содержание бактерий семейства Prevotellaceae и сделан вывод, что микробиом кишечника изменяется при БП, а это приводит к моторной дисфункции. Чуть позднее были опубликованы еще две работы: в одной авторы продемонстрировали у пациентов с БП снижение количества «противовоспалительных» бактерий, производящих бутираты, из родов *Blautia*, *Coprococcus* и *Roseburia* [143]. В другой работе найдена ассоциация БП с другими группами

бактерий, в частности количество бактерий рода *Lactobacillus* было выше, в то время как общее количество анализируемых бактерий *Clostridium coccooides* и *Bacteroides fragilis* было ниже контрольных. Также у пациентов с БП на основе анализа уровней ЛПС-связывающего белка и диаминооксидазы в сыворотке крови была спрогнозирована повышенная проницаемость кишечника. Предположительно, она может способствовать развитию дисбиоза и прогрессированию БП либо же быть результатом дисбиоза [144]. Эти исследования положили начало становлению гипотезы, что дисбиоз может быть причиной нейровоспаления, которое приводит к неправильному сворачиванию аSyn и развитию БП. После этого в течение неполных 10 лет интерес к этой тематике активно рос: вышло большое количество научных публикаций с метагеномными исследованиями ЖКТ пациентов с БП и прочими синуклеинопатиями. Только на тему БП в базе данных PubMed находится уже более 130 экспериментальных статей (дата обращения: 04.12.2022).

Судя по всему, количество исследований будет продолжать увеличиваться, особенно если учитывать тот факт, что среди результатов нередко встречаются противоречия. Например, существует разница в показателях разнообразия микробиома внутри одной группы – БП или контроль (так называемое α -разнообразие): одни работы показывают снижение разнообразия у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой здоровых людей [145, 146]; в других, наоборот, продемонстрировано повышение [147] либо же отсутствие различия [148]. При этом на уровне β -разнообразия (различия в составе микробиоты между образцами или группами) в большинстве работ микробиом пациентов с БП характеризуется значимым изменением состава по сравнению с контролем. Для того чтобы суммировать текущие результаты по данной тематике, мы провели анализ литературы и представили все найденные ассоциации изменений в составе микробиома с БП в виде филогенетического дерева (рис. 1). Несмотря на то что между проанализированными работами по изучению изменения состава микробиома кишечника при БП прослеживаются значительные различия, такие как дизайн исследования, соотношение полов, возраст, продолжительность заболевания и прочее, в нашем анализе мы не заостряли внимание на перечисленных различиях в исследовательских статьях и брали в анализ все статистически достоверные ассоциации. По этим данным представители отделов Bacillota и Bacteroidota наиболее часто ассоциированы с БП, причем в обоих случаях взаимосвязи показаны как для снижения, так и для увеличения числа этих микроорганизмов. В целом, это ожидаемо, поскольку

исследуемые группы образуют основу микробиома человека.

Мы также проанализировали ассоциации на уровне семейств бактерий для того, чтобы подробнее рассмотреть потенциальные причины дисбиоза при БП (рис. 1). Характерно, что для многих семейств, как и более крупных таксономических групп, показаны разнонаправленные ассоциации. А именно с развитием БП связано как сокращение, так и увеличение численности конкретной группы. Наиболее часто среди семейств, изменение численности которых (увеличение либо снижение) описано у людей с БП, встречаются следующие: Lactobacillaceae, Bifidobacteriaceae, Desulfovibrionaceae, Akkermansiaceae, Rikenellaceae, Verrucomicrobiaceae, Porphyromonadaceae, Tannerellaceae и Enterobacteriaceae. Сниженная численность в составе микробиома характерна для представителей семейств Oscillospiraceae, Lachnospiraceae, Clostridiaceae и Prevotellaceae. При этом важно отметить, что крайне редко у пациентов с БП наблюдали однонаправленное изменение численности (только увеличение или только снижение) той или иной группы. Исключением из этой тенденции являются семейства: Eggerthellaceae, Desulfovibrionaceae, Porphyromonadaceae, Rikenellaceae, Akkermansiaceae и Verrucomicrobiaceae (приведены только семейства, представители которых были найдены в большом количестве независимых работ).

По литературным данным, для БП в целом показано сокращение бактериальных таксонов, которые связаны с противовоспалительными/нейропротекторными эффектами, особенно в семействе Lachnospiraceae и ключевых членах, таких как *Butyrivibrio*, *Pseudobutyrvibrio*, *Coprococcus* и *Blautia* [150]. Изменение в представленности семейства Lachnospiraceae коррелирует с измененной скоростью метаболизма при БП [150]. Несколько членов семейства Lachnospiraceae привлекают внимание из-за своей способности производить КЦЖК [151].

Обобщение доступной информации по изменению состава микробиома при БП позволило нам увидеть общую картину, а именно выделить ключевые таксоны, которые, предположительно, главным образом вносят вклад в развитие кишечных симптомов. При этом есть много видов бактерий, для которых ассоциации с БП показаны только в некоторых работах, поэтому требуются дальнейшие исследования кишечного метагенома человека, особенно с применением секвенирования методом дробовика, который позволяет выявлять состав микробного сообщества вплоть до штаммов. Это позволит раскрыть механизмы развития дисбиоза при БП и разработать методы его лечения.

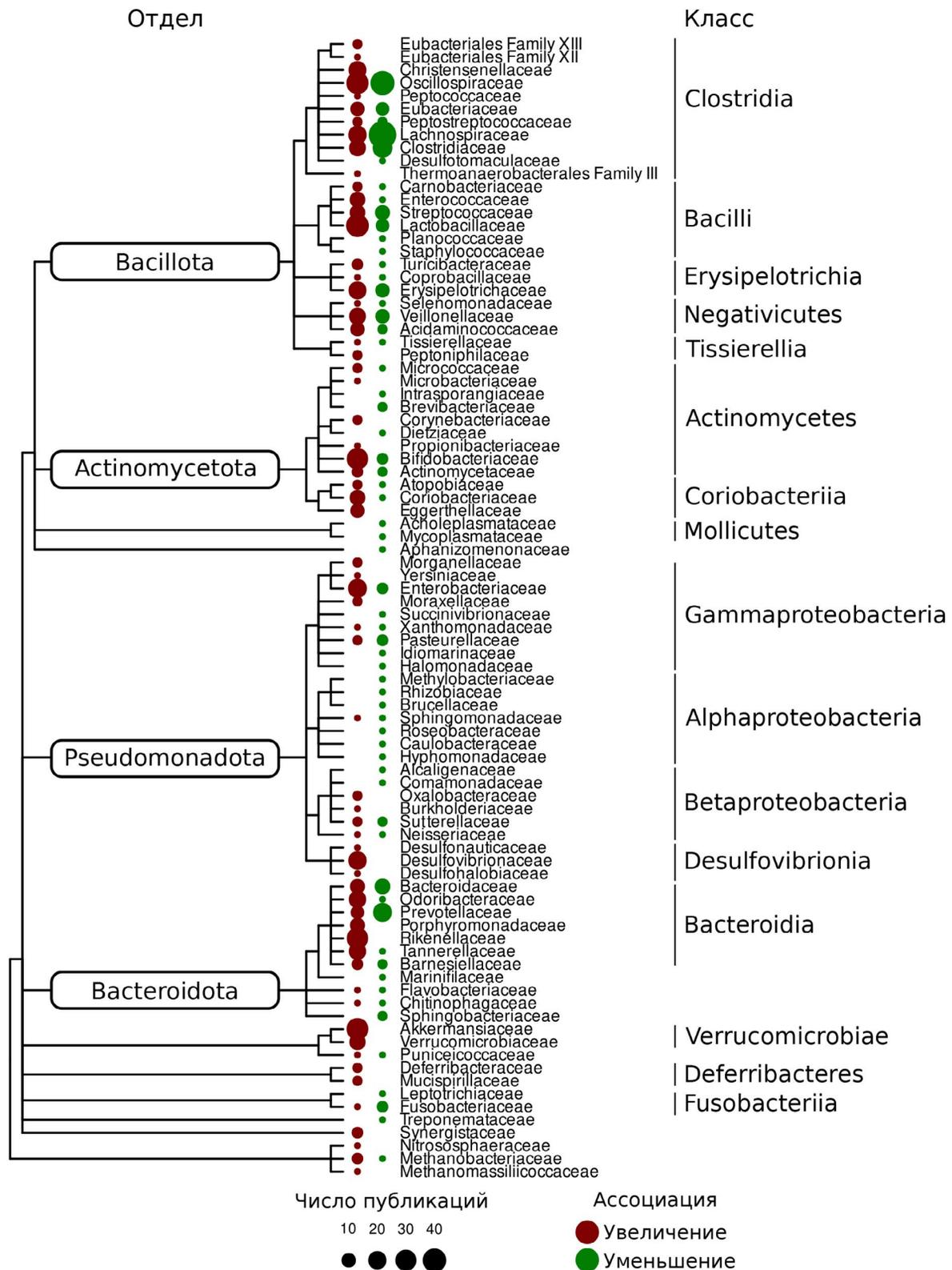


Рис. 1. Известные ассоциации между изменением микробиома и развитием БП. Таксономическое дерево семейств бактерий микробиома человека (по базе данных NCBI Taxonomy) с отмеченными количествами случаев описания ассоциаций (публикаций) представителей соответствующего семейства с БП. Отдельно рассмотрены случаи, когда у больных наблюдается увеличение либо уменьшение численности конкретных групп бактерий. Поиск статей был проведен по базе данных PubMed (дата обращения – 04.12.2022; поисковый запрос был аналогичен работе Toh et al., 2022 г.: «(«Microbiota» OR «Microbiome» OR «Microflora» OR «Dysbiosis») AND («Parkinson» OR «Parkinsonism»)» [149]. В анализ были включены 138 экспериментальных статей из общего списка, включающего 1061 публикацию. Указаны классы с двумя и более выявленными семействами, а также наиболее представленные отделы бактерий

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИНУКЛЕИНОПАТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСБИОЗОМ

Гипотеза Браака о неправильной укладке aSyn в кишечнике. Агрегаты aSyn встречаются не только в ЦНС, их также обнаруживают в ПНС, например, в части, иннервирующей кишечник. Впервые гипотеза о развитии сБП в результате агрегации aSyn в нейронах кишечника и последующего распространения патологии в ЦНС была выдвинута Braak et al. [53, 54]. В своей работе они изучили локализацию скоплений aSyn в различных частях НС пациентов с сБП. В частности, были проанализированы препараты энтеральной нервной системы (ЭНС), дорзальных моторных ядер блуждающего нерва, черной субстанции, височного мезокортекса (промежуточная кора) и неокортекса. Важным наблюдением стало то, что во всех случаях скопления aSyn были найдены в ЭНС и блуждающем нерве, а для остальных зон наблюдалась корреляция между наличием агрегатов этого белка и стадией заболевания. Агрегаты aSyn в неокортексе были найдены только у пациентов, находящихся на самой поздней стадии развития болезни [54]. Эта гипотеза хорошо согласуется с рядом других работ. Тельца Леви обнаруживают в ауэрбаховых и мейсснеровых скоплениях в кишечнике у пациентов с БП [152, 153]. Наличие aSyn в нейронах *vagus*, иннервирующих кишечник, также было продемонстрировано экспериментально [154]. Например, скопления aSyn обнаруживают в образцах биопсии кишечника у больных БП, в том числе на ранних стадиях, а также до развития симптомов болезни [155–157]. Также существуют данные, что ваготомия снижает риск развития БП [158]. Экспериментальные подтверждения передачи агрегатов aSyn из кишечника в мозг были получены на крысах. Животных подвергали инъекциям в стенку кишечника либо белковых лизатов больных БП, либо агрегатов рекомбинантного aSyn человека. После этого через разные промежутки времени анализировали наличие этого белка в различных участках блуждающего нерва [159]. В экспериментах с мышами удалось добиться агрегации aSyn в кишечнике за счет введения ротенона (изофлавоноид, используемый в качестве инсектицида и пестицида широкого спектра действия), а также показать, что с течением времени после начала эксперимента агрегаты обнаруживают в спинном и головном мозге [160]. В качестве фактора, запускающего агрегацию aSyn в кишечнике, авторы гипотезы рассматривали различные варианты, в том числе присутствие патогенов или вирусов [161]. Прионоподобные свойства aSyn, подробно описанные в подразделе «Прионоподобные свойства белка aSyn», также свидетельствуют в пользу того, что

синуклеинопатии могут начинаться в ПНС, а затем передаваться в ЦНС.

Существуют данные, противоречащие гипотезе Браака. В частности, при исследовании пациентов с патологией Леви не были обнаружены случаи, при которых была затронута только ПНС (место начала развития патологии, согласно гипотезе Браака), т.е. скопления aSyn всегда обнаруживали в ЭНС и в ЦНС [162]. С другой стороны, существует точка зрения, что подобные наблюдения могут быть ложноотрицательными из-за недостаточного объема выборки [87].

Немногим позже гипотезы Браака было выдвинуто предположение, что первые этапы развития синуклеинопатий также могут затрагивать обонятельную систему и начинаться в ней – в частности, в обонятельных луковицах. Это стало развитием концепции Браака, получившим и в литературе название «двухударная» (dual-hit) гипотеза [161]. На сегодняшний день нет единого мнения о том, где и как начинается агрегация aSyn, при этом гипотеза Браака остается наиболее цитируемой [87].

Взаимосвязь между aSyn и симптомами ЖКТ. За последние 20 лет с момента выдвижения гипотезы Браака были предложены различные молекулярные механизмы, которые объясняют развитие синуклеинопатии в ЭНС или появление соответствующих симптомов. Одна из них связана с предполагаемой ролью aSyn в качестве иммуномодулятора. Несколько работ показывают, что этот белок может стимулировать клетки микроглии или моноцитов продуцировать воспалительные цитокины (TNF α , IL-1 β) [163, 164]. Мономерный и олигомерный aSyn стимулирует привлечение нейтрофилов и моноцитов, а также созревание дендритных клеток. Также была выявлена положительная корреляция между кишечным воспалением и экспрессией aSyn. При этом было выдвинуто предположение, что секреция aSyn является стимулом к запуску воспалительных процессов [165]. Увеличение экспрессии aSyn является фактором, провоцирующим развитие БП, что ранее было показано у пациентов с несколькими копиями локуса *SNCA* [80, 81], – это может объяснить развитие синуклеинопатии. С другой стороны, сверхэкспрессия aSyn может ингибировать высвобождение нейротрансмиттеров и нейромедиаторов (дофамина, ацетилхолина, норадреналина и т.д.) и за счет этого оказывать влияние на работу кишечника [166].

Белок aSyn может повышать экспрессию генов Toll-подобных рецепторов (TLR) и провоспалительных цитокинов в клетках микроглии. TLR, участвующие во врожденном иммунном ответе, распознают наиболее распространенные ЛПС бактерий. Активация TLR-сигналинга может привести к апоптозу дофаминергических нейронов.

Кроме этого, активация микроглии, в свою очередь, увеличивает продукцию оксида азота (NO), и в дальнейшем развитие синуклеинопатии может происходить за счет нитрования aSyn в соседних нейронах и их апоптоза [167]. Эта модификация также потенциально стимулирует формирование олигомеров aSyn, а белок с такой модификацией обнаруживают в тельцах Леви у пациентов с БП [168]. Повышение количества NO-синтазы было продемонстрировано у модельных мышей с индуцированным воспалением и, как результат, повышенной агрегацией aSyn [169].

Различные вещества, попадающие в ЖКТ, могут провоцировать развитие БП: среди примеров можно отметить ксенобиотики (гербициды и пестициды) [170, 171]. На мышинной модели показано, что эти вещества могут приводить к гибели дофаминергических нейронов и развитию БП [172]. Косвенным подтверждением этой гипотезы также является активация пути деградации ксенобиотиков в кишечнике пациентов с БП [173]. Предположительно, некоторые антибиотики оказывают влияние на патогенез БП, содействуя бактериям, продуцирующим curli. Антибиотики в целом снижают микробное разнообразие кишечной микробиоты, модулируют соотношение Bacillota/Bacteroidota и приводят к чрезмерному росту оппортунистических патогенов [174]. Провоцировать развитие БП также могут и некоторые бактериальные метаболиты, в частности β -N-метиламино-L-аланин [175]. КЦЖК, продуцируемые бактериями, также могут вызывать симптомы БП. Это было показано на трансгенных мышях, сверхпродуцирующих aSyn и лишенных собственной микробиоты. При получении в пищу этих веществ у животных наблюдали активацию микроглии, агрегацию aSyn, а также развитие моторных симптомов, характерных для БП. Авторы предполагают, что именно активация микроглии в данном случае является ключевым элементом каскада, приводящего к развитию заболевания [176]. С этим согласуются более ранние данные, что воспалительные процессы, вызванные инъекцией ЛПС, стимулируют агрегацию aSyn у трансгенных мышей, продуцирующих aSyn человека с заменой A53T [169].

Гематоэнцефалический барьер, частью которого является слизистая оболочка кишечника, лежащая над эпителиальным слоем, служит важным фактором защиты от развития БП. Нормальная микрофлора кишечника и ее метаболиты также являются частью барьера, поэтому дисбиоз может приводить к тому, что патогенные бактерии проникают через плотные контакты в пейеровы бляшки. В результате возникает воспаление кишечника, которое может способствовать воспалительному процессу в ПНС и появлению симптомов БП [177]. С другой стороны, как было отмечено

выше, воспаление может вызывать и сверхпродукцию aSyn.

Агрегация aSyn в присутствии амилоидов. Выше мы рассмотрели гипотезу развития синуклеинопатии через ЖКТ. Однако остается вопрос, каким именно образом возникают агрегаты aSyn в нейронах кишечника. Причина этого, вероятно, кроется в возможности индукции агрегации aSyn с помощью других амилоидных агрегатов, которые могут находиться на поверхности бактерий, населяющих просвет кишечника, как это было уже упомянуто выше.

Феномен коагрегации белков в составе амилоидных агрегатов насчитывает массу примеров, и их число продолжает увеличиваться [178]. Примером функциональной коагрегации белков в составе амилоидов является пара белков Rip1 и Rip3. Их агрегация является одним из сигналов для запуска процессов некролиза [179], и даже получена 3D-структура гетерофибрилл этих белков [180]. Ключевую роль в этом процессе играют аминокислотные мотивы RHIM (receptor-interacting protein kinase homotypic interaction motif; мотив гомотипического взаимодействия с рецептор-взаимодействующей протеинкиназой (RIP)), которые также обнаружены у белка нейроспоры Het-s (*Podospora anserina*), способного формировать амилоидные агрегаты [181]. Помимо этого, известны также многочисленные примеры коагрегации белков, связанных с различными амилоидозами человека, в частности, показана коагрегация следующих белков: A β и Tau [182]; A β и амилина [183]; A β и PrP [184, 185].

В литературе есть ряд свидетельств коагрегации aSyn с различными белками человека. Его агрегация может быть индуцирована *in vitro* фибриллами A β (1–40 и 1–42) [186], IAPP [187], лизоцима, а также GroES [188]. У пациентов с БП и БА aSyn и A β физически взаимодействуют [189]. Также недавно было продемонстрировано, что aSyn коагрегирует с белком NOS1AP [190].

В настоящее время активно накапливаются данные о том, что белки других организмов могут стимулировать агрегацию aSyn. Пептиды белка PSMas, который формирует амилоидоподобные агрегаты у *Staphylococcus aureus*, способны ускорять агрегацию aSyn *in vitro* [191]. Аналогичным эффектом обладает N-белок SARS-CoV-2 [192], но о его амилоидных свойствах ничего не известно. Наиболее изученным примером взаимодействия амилоидов разных организмов является пара CsgA и aSyn. CsgA – это основной компонент внеклеточных фибрилл, называемых curli, у *E. coli* и других бактерий [24, 193]. В двух недавних работах на модельных животных были получены результаты, свидетельствующие о том, что curli стимулируют агрегацию aSyn и развитие синук-

леинопатий [194, 195]. Исследования были проведены на крысах, склонных к развитию синуклеинопатии [194], либо мышах, лишенных собственной микробиоты и с увеличенной продукцией α Syn [195]. В ходе экспериментов животных перорально заражали штаммами *E. coli*, содержащими *curli*, что приводило к развитию синуклеинопатии, чего не наблюдалось у контрольной группы, которую заражали бактериями без агрегатов. У крыс наблюдали увеличение количества бляшек α Syn в ганглиозных клетках кишечника (ауэрбахово сплетение и подслизистая оболочка), а также нейронах гиппокампа и стриатума. Авторы также детектировали развитие реакций врожденного иммунного ответа в головном мозге. При этом опытная группа животных не отличалась от контрольной по весу, а также уровню клеточных воспалительных процессов в тканях ротовой полости, почек, глаз или желудка [194]. В экспериментах с мышами было показано, что только введение бактерий, содержащих *curli*, вызывает нарушение двигательных функций, увеличение количества агрегированного и фосфорилированного α Syn (S129) в разных участках головного мозга, а также развитие воспалительных процессов в ЖКТ и НС. В экспериментах *in vitro* CsgA *E. coli* и его ортологи из других организмов ускоряют агрегацию α Syn [195, 196]. При этом вопрос о роли амилоидных агрегатов CsgA в этом процессе, скорее, остается открытым. Бактерии, продуцирующие неамилоидогенный вариант CsgA, названный «SlowGo», вызывают описанные симптомы реже [195]. Инъекция амилоидогенных пептидов CsgA в кишечную стенку модельных мышей приводит к нарушению моторных функций, а также ускоряет агрегацию α Syn. В экспериментах с неамилоидными пептидами CsgA подобных эффектов обнаружено не было [195]. С другой стороны, есть свидетельства, что замедление агрегации CsgA приводит к ускорению агрегации α Syn, т.е. именно мономерный CsgA играет ключевую роль [196].

Ускоренную агрегацию α Syn, слитого с желтым флуоресцентным белком (YFP), наблюдали у трансгенных нематод *Caenorhabditis elegans*, которые получали в пищу бактерии, содержащие *curli* [194, 197]. При этом агрегация α Syn в нематодах коррелировала с количеством *curli*, и наблюдалась колокализация α Syn и CsgA в мышцах и нейронах [198]. Наконец, гены *csgA* и *csgB* были выявлены в скрининге, направленном на идентификацию бактериальных генов, отвечающих за нейродегенерацию у *C. elegans*, продуцирующих α Syn (A53T), склонный к агрегации. У таких нематод наблюдались дегенерация моторных нейронов и характерные нарушения поведения при получении в пищу бактерий *E. coli* K-12, в норме продуцирующих *curli*. В ходе скрининга были проана-

лизированы производные этого бактериального штамма с делециями генов, которые не являются жизненно важными. Оказалось, что отсутствие в клетках бактерий именно CsgA и CsgB способствовало снижению патогенеза у нематод. Всего в этом скрининге были идентифицированы 38 генов с аналогичными эффектами [198].

О потенциальной роли CsgA в развитии БП у человека свидетельствуют недавние клинические данные. В крови пациентов с БП присутствуют белки, которые дают реакцию с антителами к пептиду CsgA. Причем сигнал от этих антител выше в группе больных по сравнению со здоровыми индивидуумами [199]. Кроме этого, недавно было продемонстрировано, что энтероэндокринные клетки, которые являются компонентом кишечного эпителия, т.е. находятся в непосредственном контакте с микробиотой, продуцируют α Syn [200, 201].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно наиболее распространенной теории, развитие БП начинается в кишечном тракте под воздействием внешних факторов [54, 202]. Тем не менее, что именно способствует агрегации α Syn в ЭНС и какой молекулярный механизм лежит в основе этих процессов, остается неясным.

На сегодняшний день описана масса ассоциаций между дисбалансом микрофлоры кишечника и развитием БП и других синуклеинопатий. В представленном обзоре мы постарались обобщить наиболее значимую и актуальную информацию по этому вопросу. Существуют разные гипотезы о том, как именно бактерии могут вызывать развитие синуклеинопатий (рис. 2). Одной из наиболее популярных является гипотеза, связанная с развитием воспаления, которое влечет за собой агрегацию α Syn. К подтверждению этой гипотезы можно отнести положительную корреляцию между степенью воспаления, вызванного вирусной инфекцией, и количеством α Syn в аксонах нейронов кишечника [165]. Правда, и в данном случае эта связь может объясняться разными молекулярными механизмами. Среди наиболее вероятных – это сверхпродукция α Syn при воспалении, а также его нитрование [29, 165, 167]. С другой стороны, существует ряд предположений о роли бактериальных белков или метаболитов в развитии синуклеинопатий. Одними из самых новых кандидатов на роль триггера агрегации α Syn являются амилоидные белки бактерий (рис. 2). Целый ряд работ, рассмотренных выше, поддерживает эту идею и свидетельствует об индукции агрегации α Syn фибриллами CsgA [194–196, 198]. К аналогичному эффекту могут приводить некоторые шапероны бактерий [42, 43]. Наконец, развитию БП могут

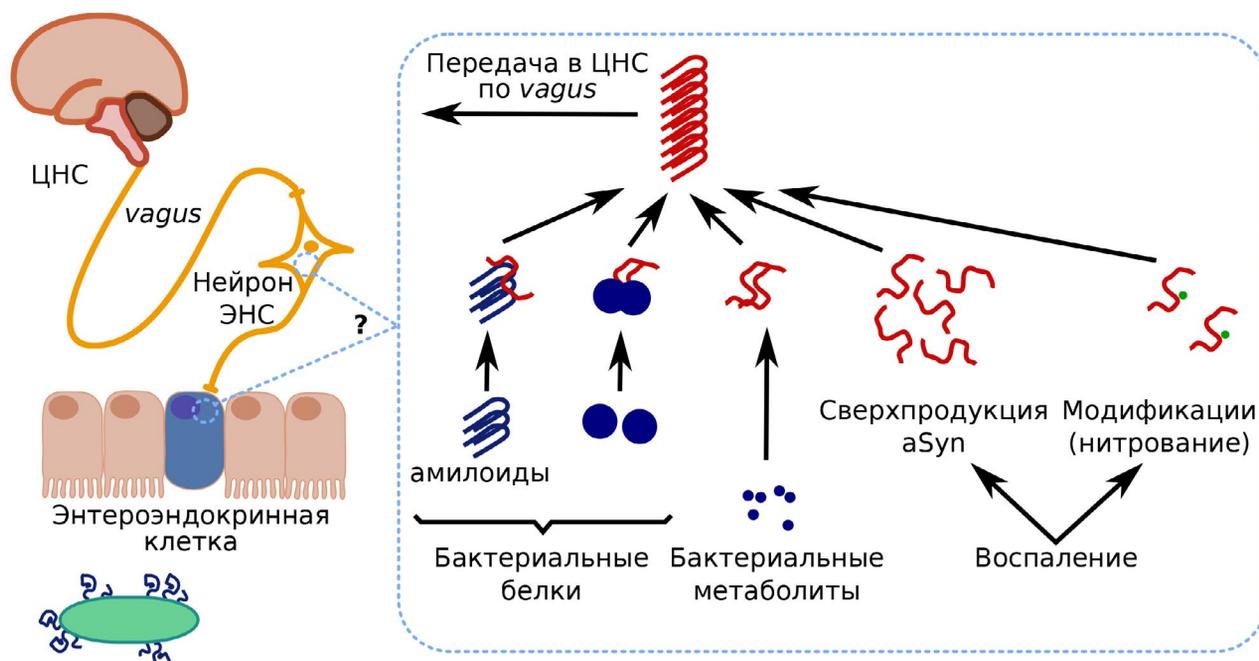


Рис. 2. Возможные механизмы агрегации aSyn в кишечнике. Знак вопроса на схеме отражает тот факт, что нет точных данных, в каких именно клетках происходят процессы, представленные в выноске

способствовать метаболиты бактерий (например, КЦЖК) (рис. 2), однако, в отличие от предыдущих примеров, пока не ясны конкретные молекулярные механизмы этого процесса. Одним из контраргументов против гипотезы индукции агрегации aSyn за счет факторов бактериального происхождения является наличие барьерной функции у эпителия кишечника. Однако ее эффективность значительно снижается с возрастом, и проницаемость барьера для крупных молекул увеличивается [154, 203, 204].

Вклад авторов. Трубицина Н.П. – написание подраздела «Ассоциация между микробиомом кишечника и синуклеинопатиями», оформление окончательной версии публикации, редактирование статьи; Матив А.Б. – написание раздела «Белок aSyn и синуклеинопатии» и подраздела «Микробиота и нейродегенеративные заболевания», редактирование статьи; Рогоза Т.М. – написа-

ние подраздела «Взаимосвязь между aSyn и симптомами ЖКТ», редактирование статьи; Зудилова А.А. и Безгина М.Д. – написание подраздела «Кишечный микробиом человека»; Журавлева Г.А. – редактирование статьи; Бондарев С.А. – написание раздела «Возможные механизмы развития синуклеинопатий, связанных с дисбиозом», подготовка иллюстраций, редактирование статьи.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-74-10042).

Благодарности. Статья посвящается 300-летию СПбГУ. Авторы благодарят Ольгу Михайловну Землянку за критическое прочтение рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stefanis, L. (2012) α -Synuclein in Parkinson's disease, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **2**, a009399, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009399>.
2. Rochet, J. C., and Lansbury, P. T. (2000) Amyloid fibrillogenesis: themes and variations, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **10**, 60-68, [https://doi.org/10.1016/s0959-440x\(99\)00049-4](https://doi.org/10.1016/s0959-440x(99)00049-4).
3. George, J. M. (2002) The synucleins, *Genome Biol.*, **3**, reviews3002.1, <https://doi.org/10.1186/gb-2001-3-1-reviews3002>.
4. Lavedan, C. (1998) The synuclein family, *Genome Res.*, **8**, 871-880, <https://doi.org/10.1101/gr.8.9.871>.
5. Chandra, S., Chen, X., Rizo, J., Jahn, R., and Südhof, T. C. (2003) A broken α -helix in folded α -synuclein, *J. Biol. Chem.*, **278**, 15313-15318, <https://doi.org/10.1074/jbc.M213128200>.

6. Tarutani, A., and Hasegawa, M. (2019) Prion-like propagation of α -synuclein in neurodegenerative diseases, *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, **168**, 323-348, <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.07.005>.
7. Jan, A., Gonçalves, N. P., Vaegter, C. B., Jensen, P. H., and Ferreira, N. (2021) The prion-like spreading of alpha-synuclein in Parkinson's disease: update on models and hypotheses, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 8338, <https://doi.org/10.3390/ijms22158338>.
8. Yoshimoto, M., Iwai, A., Kang, D., Otero, D. A., Xia, Y., and Saitoh, T. (1995) NACP, the precursor protein of the non-amyloid β /A4 protein ($A\beta$) component of Alzheimer disease amyloid, binds $A\beta$ and stimulates $A\beta$ aggregation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 9141-9145, <https://doi.org/10.1073/pnas.92.20.9141>.
9. Jin, H., Kanthasamy, A., Ghosh, A., Yang, Y., Anantharam, V., and Kanthasamy, A. G. (2011) α -Synuclein negatively regulates protein kinase C δ expression to suppress apoptosis in dopaminergic neurons by reducing p300 histone acetyltransferase activity, *J. Neurosci.*, **31**, 2035-2051, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5634-10.2011>.
10. Hashimoto, M., Hsu, L. J., Rockenstein, E., Takenouchi, T., Mallory, M., and Masliah, E. (2002) α -Synuclein protects against oxidative stress via inactivation of the c-Jun N-terminal kinase stress-signaling pathway in neuronal cells, *J. Biol. Chem.*, **277**, 11465-11472, <https://doi.org/10.1074/jbc.M111428200>.
11. Sulzer, D., and Edwards, R. H. (2019) The physiological role of α -synuclein and its relationship to Parkinson's disease, *J. Neurochem.*, **150**, 475-486, <https://doi.org/10.1111/jnc.14810>.
12. Rizo, J., and Südhof, T. C. (2012) The membrane fusion enigma: SNAREs, Sec1/Munc18 proteins, and their accomplices-guilty as charged? *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **28**, 279-308, <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101011-155818>.
13. Vargas, K. J., Makani, S., Davis, T., Westphal, C. H., Castillo, P. E., and Chandra, S. S. (2014) Synucleins regulate the kinetics of synaptic vesicle endocytosis, *J. Neurosci.*, **34**, 9364-9376, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4787-13.2014>.
14. Burré, J., Vivona, S., Diao, J., Sharma, M., Brunger, A. T., and Südhof, T. C. (2013) Properties of native brain α -synuclein, *Nature*, **498**, E4-E6, <https://doi.org/10.1038/nature12125>.
15. Alam, P., Bousset, L., Melki, R., and Otzen, D. E. (2019) α -Synuclein oligomers and fibrils: a spectrum of species, a spectrum of toxicities, *J. Neurochem.*, **150**, 522-534, <https://doi.org/10.1111/jnc.14808>.
16. Iadanza, M. G., Jackson, M. P., Hewitt, E. W., Ranson, N. A., and Radford, S. E. (2018) A new era for understanding amyloid structures and diseases, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **19**, 755-773, <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0060-8>.
17. Матиив А. Б., Трубицина Н. П., Матвеевко А. Г., Барбитов Ю. А., Журавлева Г. А., Бондарев С. А. (2020) Амиллоидные и амилоидоподобные агрегаты: многообразие и кризис термина, *Биохимия*, **85**, 1213-1239, <https://doi.org/10.31857/S0320972520090043>.
18. Wu, K.-P., Weinstock, D. S., Narayanan, C., Levy, R. M., and Baum, J. (2009) Structural reorganization of α -synuclein at low pH observed by NMR and REMD simulations, *J. Mol. Biol.*, **391**, 784-796, <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.06.063>.
19. Uversky, V. N., Li, J., and Fink, A. L. (2001) Evidence for a partially folded intermediate in α -synuclein fibril formation, *J. Biol. Chem.*, **276**, 10737-10744, <https://doi.org/10.1074/jbc.M010907200>.
20. Shtilerman, M. D., Ding, T. T., and Lansbury, P. T. (2002) Molecular crowding accelerates fibrillization of α -synuclein: could an increase in the cytoplasmic protein concentration induce Parkinson's disease? *Biochemistry*, **41**, 3855-3860, <https://doi.org/10.1021/bi0120906>.
21. Munishkina, L. A., Phelan, C., Uversky, V. N., and Fink, A. L. (2003) Conformational behavior and aggregation of α -synuclein in organic solvents: modeling the effects of membranes, *Biochemistry*, **42**, 2720-2730, <https://doi.org/10.1021/bi027166s>.
22. Engelender, S., Kaminsky, Z., Guo, X., Sharp, A. H., Amaravi, R. K., Kleiderlein, J. J., Margolis, R. L., Troncoso, J. C., Lanahan, A. A., Worley, P. F., Dawson, V. L., Dawson, T. M., and Ross, C. A. (1999) Synphilin-1 associates with α -synuclein and promotes the formation of cytosolic inclusions, *Nat. Genet.*, **22**, 110-114, <https://doi.org/10.1038/8820>.
23. Ferreira, N., Gram, H., Sorrentino, Z. A., Gregersen, E., Schmidt, S. I., Reimer, L., Betzer, C., Perez-Gozalbo, C., Beltoja, M., Nagaraj, M., Wang, J., Nowak, J. S., Dong, M., Willén, K., Cholak, E., Bjerregaard-Andersen, K., Mendez, N., Rabadia, P., Shah Nawaz, M., Soto, C., Otzen, D. E., Akbey, Ü., Meyer, M., Giasson, B. I., Romero-Ramos, M., and Jensen, P. H. (2021) Multiple system atrophy-associated oligodendroglial protein p25 α stimulates formation of novel α -synuclein strain with enhanced neurodegenerative potential, *Acta Neuropathol.*, **142**, 87-115, <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02316-0>.
24. Матиив А. Б., Трубицина Н. П., Матвеевко А. Г., Барбитов Ю. А., Журавлева Г. А., Бондарев С. А. (2022) Структура и полиморфизм амилоидных и амилоидоподобных агрегатов, *Биохимия*, **87**, 587-602, <https://doi.org/10.31857/S0320972522050013>.
25. Grey, M., Dunning, C. J., Gaspar, R., Grey, C., Brundin, P., Sparr, E., and Linse, S. (2015) Acceleration of α -synuclein aggregation by exosomes, *J. Biol. Chem.*, **290**, 2969-2982, <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.585703>.
26. Anderson, J. P., Walker, D. E., Goldstein, J. M., de Laat, R., Banducci, K., Caccavello, R. J., Barbour, R., Huang, J., Kling, K., Lee, M., Diep, L., Keim, P. S., Shen, X., Chataway, T., Schlossmacher, M. G., Seubert, P., Schenk, D., Sinha, S.,

- Gai, W. P., and Chilcote, T. J. (2006) Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of α -synuclein in familial and sporadic Lewy body disease, *J. Biol. Chem.*, **281**, 29739-29752, <https://doi.org/10.1074/jbc.M600933200>.
27. Paleologou, K. E., Oueslati, A., Shakked, G., Rospigliosi, C. C., Kim, H.-Y., Lamberto, G. R., Fernandez, C. O., Schmid, A., Chegini, F., Gai, W. P., Chiappe, D., Moniatte, M., Schneider, B. L., Aebischer, P., Eliezer, D., Zweckstetter, M., Masliah, E., and Lashuel, H. A. (2010) Phosphorylation at S87 is enhanced in synucleinopathies, inhibits α -synuclein oligomerization, and influences synuclein-membrane interactions, *J. Neurosci.*, **30**, 3184-3198, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5922-09.2010>.
28. Tofaris, G. K., Razaq, A., Ghetti, B., Lilley, K. S., and Spillantini, M. G. (2003) Ubiquitination of α -synuclein in Lewy bodies is a pathological event not associated with impairment of proteasome function, *J. Biol. Chem.*, **278**, 44405-44411, <https://doi.org/10.1074/jbc.M308041200>.
29. Giasson, B. I., Duda, J. E., Murray, I. V., Chen, Q., Souza, J. M., Hurtig, H. I., Ischiropoulos, H., Trojanowski, J. Q., and Lee, V. M. (2000) Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective α -synuclein nitration in synucleinopathy lesions, *Science*, **290**, 985-989, <https://doi.org/10.1126/science.290.5493.985>.
30. Krumova, P., Meulmeester, E., Garrido, M., Tirard, M., Hsiao, H.-H., Bossis, G., Urlaub, H., Zweckstetter, M., Kügler, S., Melchior, F., Bähr, M., and Weishaupt, J. H. (2011) Sumoylation inhibits α -synuclein aggregation and toxicity, *J. Cell Biol.*, **194**, 49-60, <https://doi.org/10.1083/jcb.201010117>.
31. Choi, D.-H., Kim, Y.-J., Kim, Y.-G., Joh, T. H., Beal, M. F., and Kim, Y. S. (2011) Role of matrix metalloproteinase 3-mediated α -synuclein cleavage in dopaminergic cell death, *J. Biol. Chem.*, **286**, 14168-14177, <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.222430>.
32. Kang, L., Janowska, M. K., Moriarty, G. M., and Baum, J. (2013) Mechanistic insight into the relationship between N-terminal acetylation of α -synuclein and fibril formation rates by NMR and fluorescence, *PLoS One*, **8**, e75018, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075018>.
33. Fujiwara, H., Hasegawa, M., Dohmae, N., Kawashima, A., Masliah, E., Goldberg, M. S., Shen, J., Takio, K., and Iwatsubo, T. (2002) α -Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions, *Nat. Cell Biol.*, **4**, 160-164, <https://doi.org/10.1038/ncb748>.
34. Oueslati, A. (2016) Implication of alpha-synuclein phosphorylation at S129 in synucleinopathies: what have we learned in the last decade? *J. Parkinsons. Dis.*, **6**, 39-51, <https://doi.org/10.3233/JPD-160779>.
35. Dalfó, E., Portero-Otín, M., Ayala, V., Martínez, A., Pamplona, R., and Ferrer, I. (2005) Evidence of oxidative stress in the neocortex in incidental Lewy body disease, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **64**, 816-830, <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000179050.54522.5a>.
36. Castellani, R., Smith, M. A., Richey, P. L., and Perry, G. (1996) Glycooxidation and oxidative stress in Parkinson disease and diffuse Lewy body disease, *Brain Res.*, **737**, 195-200, [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00729-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00729-9).
37. Vicente Miranda, H., Cássio, R., Correia-Guedes, L., Gomes, M. A., Chegão, A., Miranda, E., Soares, T., Coelho, M., Rosa, M. M., Ferreira, J. J., and Outeiro, T. F. (2017) Posttranslational modifications of blood-derived alpha-synuclein as biochemical markers for Parkinson's disease, *Sci. Rep.*, **7**, 13713, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14175-5>.
38. Lee, D., Park, C. W., Paik, S. R., and Choi, K. Y. (2009) The modification of α -synuclein by dicarbonyl compounds inhibits its fibril-forming process, *Biochim. Biophys. Acta*, **1794**, 421-430, <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.11.016>.
39. Barinova, K., Serebryakova, M., Sheval, E., Schmalhausen, E., and Muronetz, V. (2019) Modification by glyceraldehyde-3-phosphate prevents amyloid transformation of alpha-synuclein, *Biochim. Biophys. Acta. Proteins Proteomics*, **1867**, 396-404, <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2019.01.003>.
40. Farzadfard, A., König, A., Petersen, S. V., Nielsen, J., Vasili, E., Dominguez-Meijide, A., Buell, A. K., Outeiro, T. F., and Otzen, D. E. (2022) Glycation modulates alpha-synuclein fibrillization kinetics: A sweet spot for inhibition, *J. Biol. Chem.*, **298**, 101848, <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101848>.
41. Chorell, E., Andersson, E., Evans, M. L., Jain, N., Götheson, A., Åden, J., Chapman, M. R., Almqvist, F., and Wittung-Stafshede, P. (2015) Bacterial chaperones CsgE and CsgC differentially modulate human α -synuclein amyloid formation via transient contacts, *PLoS One*, **10**, e0140194, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140194>.
42. Ahmad, A. (2010) DnaK/DnaJ/GrpE of Hsp70 system have differing effects on α -synuclein fibrillation involved in Parkinson's disease, *Int. J. Biol. Macromol.*, **46**, 275-279, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2009.12.017>.
43. Gerard, M., Debyser, Z., Desender, L., Kahle, P. J., Baert, J., Baekelandt, V., and Engelborghs, Y. (2006) The aggregation of alpha-synuclein is stimulated by FK506 binding proteins as shown by fluorescence correlation spectroscopy, *FASEB J.*, **20**, 524-526, <https://doi.org/10.1096/fj.05-5126fj>.
44. Bose, A., and Beal, M. F. (2016) Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease, *J. Neurochem.*, **139**, 216-231, <https://doi.org/10.1111/jnc.13731>.
45. Wong, Y. C., and Krainc, D. (2017) α -Synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies, *Nat. Med.*, **23**, 1-13, <https://doi.org/10.1038/nm.4269>.

46. Garcia-Reitböck, P., Anichtchik, O., Bellucci, A., Iovino, M., Ballini, C., Fineberg, E., Ghetti, B., Della Corte, L., Spano, P., Tofaris, G. K., Goedert, M., and Spillantini, M. G. (2010) SNARE protein redistribution and synaptic failure in a transgenic mouse model of Parkinson's disease, *Brain*, **133**, 2032-2044, <https://doi.org/10.1093/brain/awq132>.
47. Ghiglieri, V., Calabrese, V., and Calabresi, P. (2018) Alpha-synuclein: from early synaptic dysfunction to neurodegeneration, *Front. Neurol.*, **9**, 295, <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00295>.
48. Prusiner, S. B. (1987) Prions and neurodegenerative diseases, *N. Engl. J. Med.*, **317**, 1571-1581, <https://doi.org/10.1056/NEJM198712173172505>.
49. Prusiner, S. B. (1997) Prion diseases and the BSE crisis, *Science.*, **278**, 245-251, <https://doi.org/10.1126/science.278.5336.245>.
50. Ruiz-Riquelme, A., Lau, H. H. C., Stuart, E., Goczi, A. N., Wang, Z., Schmitt-Ulms, G., and Watts, J. C. (2018) Prion-like propagation of β -amyloid aggregates in the absence of APP overexpression, *Acta Neuropathol. Commun.*, **6**, 26, <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0529-x>.
51. Clavaguera, F., Bolmont, T., Crowther, R. A., Abramowski, D., Frank, S., Probst, A., Fraser, G., Stalder, A. K., Beibel, M., Staufenbiel, M., Jucker, M., Goedert, M., and Tolnay, M. (2009) Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain, *Nat. Cell Biol.*, **11**, 909-913, <https://doi.org/10.1038/ncb1901>.
52. Pearce, M. M. P., and Kopito, R. R. (2018) Prion-like characteristics of polyglutamine-containing proteins, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **8**, a024257, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024257>.
53. Braak, H., Rüb, U., Gai, W. P., and Del Tredici, K. (2003) Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen, *J. Neural Transm.*, **110**, 517-536, <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0808-2>.
54. Braak, H., de Vos, R. A. I., Bohl, J., and Del Tredici, K. (2006) Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology, *Neurosci. Lett.*, **396**, 67-72, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.11.012>.
55. Kordower, J. H., Chu, Y., Hauser, R. A., Freeman, T. B., and Olanow, C. W. (2008) Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease, *Nat. Med.*, **14**, 504-506, <https://doi.org/10.1038/nm1747>.
56. Li, J.-Y., Englund, E., Holton, J. L., Soulet, D., Hagell, P., Lees, A. J., Lashley, T., Quinn, N. P., Rehncrona, S., Björklund, A., Widner, H., Revesz, T., Lindvall, O., and Brundin, P. (2008) Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation, *Nat. Med.*, **14**, 501-503, <https://doi.org/10.1038/nm1746>.
57. Luk, K. C., Song, C., O'Brien, P., Stieber, A., Branch, J. R., Brunden, K. R., Trojanowski, J. Q., and Lee, V. M. (2009) Exogenous α -synuclein fibrils seed the formation of Lewy body-like intracellular inclusions in cultured cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 20051-20056, <https://doi.org/10.1073/pnas.0908005106>.
58. Desplats, P., Lee, H.-J., Bae, E.-J., Patrick, C., Rockenstein, E., Crews, L., Spencer, B., Masliah, E., and Lee, S. J. (2009) Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of α -synuclein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 13010-13015, <https://doi.org/10.1073/pnas.0903691106>.
59. Hansen, C., Angot, E., Bergström, A.-L., Steiner, J. A., Pieri, L., Paul, G., Outeiro, T. F., Melki, R., Kallunki, P., Fog, K., Li, J.-Y., and Brundin, P. (2011) α -Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells, *J. Clin. Invest.*, **121**, 715-725, <https://doi.org/10.1172/JCI43366>.
60. Luk, K. C., Kehm, V., Carroll, J., Zhang, B., O'Brien, P., Trojanowski, J. Q., and Lee, V. M. (2012) Pathological α -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice, *Science*, **338**, 949-953, <https://doi.org/10.1126/science.1227157>.
61. Luk, K. C., Kehm, V. M., Zhang, B., O'Brien, P., Trojanowski, J. Q., and Lee, V. M. (2012) Intracerebral inoculation of pathological α -synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative α -synucleinopathy in mice, *J. Exp. Med.*, **209**, 975-986, <https://doi.org/10.1084/jem.20112457>.
62. Masuda-Suzukake, M., Nonaka, T., Hosokawa, M., Oikawa, T., Arai, T., Akiyama, H., Mann, D. M., and Hasegawa, M. (2013) Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain, *Brain*, **136**, 1128-1138, <https://doi.org/10.1093/brain/awt037>.
63. Rey, N. L., Petit, G. H., Bousset, L., Melki, R., and Brundin, P. (2013) Transfer of human α -synuclein from the olfactory bulb to interconnected brain regions in mice, *Acta Neuropathol.*, **126**, 555-573, <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1160-3>.
64. Chistiakov, D. A., and Chistiakov, A. A. (2017) α -Synuclein-carrying extracellular vesicles in Parkinson's disease: deadly transmitters, *Acta Neurol. Belg.*, **117**, 43-51, <https://doi.org/10.1007/s13760-016-0679-1>.
65. Vargas, J. Y., Grudina, C., and Zurzolo, C. (2019) The prion-like spreading of α -synuclein: from *in vitro* to *in vivo* models of Parkinson's disease, *Ageing Res. Rev.*, **50**, 89-101, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.01.012>.
66. Hardy, J., and Gwinn-Hardy, K. (1998) Genetic classification of primary neurodegenerative disease, *Science*, **282**, 1075-1079, <https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1075>.
67. Goedert, M., and Spillantini, M. G. (1998) Lewy body diseases and multiple system atrophy as α -synucleinopathies, *Mol. Psychiatry*, **3**, 462-465, <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000458>.

68. Dickson, D. W., Lin, W., Liu, W. K., and Yen, S. H. (1999) Multiple system atrophy: a sporadic synucleinopathy, *Brain Pathol.*, **9**, 721-732, <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00553.x>.
69. Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. A., Brooks, D. J., Mathias, C. J., Trojanowski, J. Q., Wood, N. W., Colosimo, C., Dürr, A., Fowler, C. J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lees, A., Poewe, W., Quinn, N., Revesz, T., Robertson, D., Sandroni, P., Seppi, K., and Vidailhet, M. (2008) Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy, *Neurology*, **71**, 670-676, <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15>.
70. Erskine, D., and Attems, J. (2021) Insights into Lewy body disease from rare neurometabolic disorders, *J. Neural Transm.*, **128**, 1567-1575, <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02355-7>.
71. Goedert, M., Jakes, R., and Spillantini, M. G. (2017) The synucleinopathies: twenty years on, *J. Parkinsons. Dis.*, **7**, S51-S69, <https://doi.org/10.3233/JPD-179005>.
72. Newell, K. L., Boyer, P., Gomez-Tortosa, E., Hobbs, W., Hedley-Whyte, E. T., Vonsattel, J. P., and Hyman, B. T. (1999) α -Synuclein immunoreactivity is present in axonal swellings in neuroaxonal dystrophy and acute traumatic brain injury, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **58**, 1263-1268, <https://doi.org/10.1097/00005072-199912000-00007>.
73. Szeto, J. Y. Y., Walton, C. C., Rizos, A., Martinez-Martin, P., Halliday, G. M., Naismith, S. L., Chaudhuri, K. R., and Lewis, S. J. G. (2020) Dementia in long-term Parkinson's disease patients: a multicentre retrospective study, *NPJ Park. Dis.*, **6**, 2, <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0106-4>.
74. McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., El-Agnaf, O., Feldman, H., Ferman, T. J., Ffytche, D., Fujishiro, H., Galasko, D., Goldman, J. G., Gomperts, S. N., Graff-Radford, N. R., Honig, L. S., Iranzo, A., Kantarci, K., Kaufer, D., Kukull, W., Lee, V. M. Y., Leverenz, J. B., Lewis, S., Lippa, C., Lunde, A., Masellis, M., Masliah, E., McLean, P., Mollenhauer, B., Montine, T. J., Moreno, E., Mori, E., Murray, M., O'Brien, J. T., Orimo, S., Postuma, R. B., Ramaswamy, S., Ross, O. A., Salmon, D. P., Singleton, A., Taylor, A., Thomas, A., Tiraboschi, P., Toledo, J. B., Trojanowski, J. Q., Tsuang, D., Walker, Z., Yamada, M., and Kosaka, K. (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium, *Neurology*, **89**, 88-100, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>.
75. Fahn, S. (2003) Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **991**, 1-14, <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07458.x>.
76. Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G., Golbe, L. I., and Nussbaum, R. L. (1997) Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease, *Science*, **276**, 2045-2047, <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>.
77. Pasanen, P., Myllykangas, L., Siitonen, M., Raunio, A., Kaakkola, S., Lyytinen, J., Tienari, P. J., Pöyhönen, M., and Paetau, A. (2014) Novel α -synuclein mutation A53E associated with atypical multiple system atrophy and Parkinson's disease-type pathology, *Neurobiol. Aging*, **35**, 2180.e1-2180.e5, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.024>.
78. Zarranz, J. J., Alegre, J., Gómez-Esteban, J. C., Lezcano, E., Ros, R., Ampuero, I., Vidal, L., Hoenicka, J., Rodriguez, O., Atarés, B., Llorens, V., Gomez Tortosa, E., del Ser, T., Muñoz, D. G., and de Yebenes, J. G. (2004) The new mutation, E46K, of α -synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia, *Ann. Neurol.*, **55**, 164-173, <https://doi.org/10.1002/ana.10795>.
79. Krüger, R., Kuhn, W., Müller, T., Woitalla, D., Graeber, M., Kösel, S., Przuntek, H., Epplen, J. T., Schöls, L., and Riess, O. (1998) Ala30Pro mutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's disease, *Nat. Genet.*, **18**, 106-108, <https://doi.org/10.1038/ng0298-106>.
80. Chartier-Harlin, M.-C., Kachergus, J., Roumier, C., Mouroux, V., Douay, X., Lincoln, S., Levecque, C., Larvor, L., Andrieux, J., Hulihan, M., Waucquier, N., Defebvre, L., Amouyel, P., Farrer, M., and Destée, A. (2004) α -Synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease, *Lancet*, **364**, 1167-1169, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17103-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17103-1).
81. Singleton, A. B., Farrer, M., Johnson, J., Singleton, A., Hague, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Peuralinna, T., Dutra, A., Nussbaum, R., Lincoln, S., Crawley, A., Hanson, M., Maraganore, D., Adler, C., Cookson, M. R., Muentner, M., Baptista, M., Miller, D., Blancato, J., Hardy, J., and Gwinn-Hardy, K. (2003) α -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease, *Science*, **302**, 841, <https://doi.org/10.1126/science.1090278>.
82. Herrick, M. K., and Tansey, M. G. (2021) Is LRRK2 the missing link between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease? *NPJ Park. Dis.*, **7**, 26, <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00170-1>.
83. Herrick, M. K., and Tansey, M. G. (2019) Infection triggers symptoms similar to those of Parkinson's disease in mice lacking PINK1 protein, *Nature*, **571**, 481-482, <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02094-6>.
84. Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., and Jenner, P. (2017) Non-motor features of Parkinson disease, *Nat. Rev. Neurosci.*, **18**, 435-450, <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>.

85. Zhang, T.-M., Yu, S.-Y., Guo, P., Du, Y., Hu, Y., Piao, Y.-S., Zuo, L.-J., Lian, T.-H., Wang, R.-D., Yu, Q.-J., Jin, Z., and Zhang, W. (2016) Nonmotor symptoms in patients with Parkinson disease: A cross-sectional observational study, *Medicine (Baltimore)*, **95**, e5400, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005400>.
86. Zuo, L.-J., Yu, S.-Y., Hu, Y., Wang, F., Piao, Y.-S., Lian, T.-H., Yu, Q.-J., Wang, R.-D., Li, L.-X., Guo, P., Du, Y., Zhu, R.-Y., Jin, Z., Wang, Y.-J., Wang, X.-M., Chan, P., Chen, S.-D., Wang, Y.-J., and Zhang, W. (2016) Serotonergic dysfunctions and abnormal iron metabolism: relevant to mental fatigue of Parkinson's disease, *Sci. Rep.*, **6**, 19, <https://doi.org/10.1038/s41598-016-0018-z>.
87. Borghammer, P. (2023) The brain-first vs. body-first model of Parkinson's disease with comparison to alternative models, *J. Neural Transm.*, **130**, 737-753, <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02633-6>.
88. Tan, A. H., Mahadeva, S., Thalha, A. M., Gibson, P. R., Kiew, C. K., Yeat, C. M., Ng, S. W., Ang, S. P., Chow, S. K., Tan, C. T., Yong, H. S., Marras, C., Fox, S. H., and Lim, S. Y. (2014) Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.*, **20**, 535-540, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.02.019>.
89. Li, D., Ren, T., Li, H., Liao, G., and Zhang, X. (2022) Porphyromonas gingivalis: A key role in Parkinson's disease with cognitive impairment? *Front. Neurol.*, **13**, 945523, <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.945523>.
90. Berthouzoz, E., Lazarevic, V., Zekeridou, A., Castro, M., Debove, I., Aybek, S., Schrenzel, J., Burkhard, P. R., and Fleury, V. (2023) Oral and intestinal dysbiosis in Parkinson's disease, *Rev. Neurol. (Paris)*, **179**, 937-946, <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.12.010>.
91. Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M.-C. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., Mitter, B., Ryan, M., Sarand, I., Smidt, H., Schelkle, B., Roume, H., Kiran, G. S., Selvin, J., Souza, R. S. C., van Overbeek, L., Singh, B. K., Wagner, M., Walsh, A., Sessitsch, A., and Schloter, M. (2020) Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges, *Microbiome*, **8**, 103, <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>.
92. Gilbert, J. A., and Lynch, S. V. (2019) Community ecology as a framework for human microbiome research, *Nat. Med.*, **25**, 884-889, <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0464-9>.
93. Hou, K., Wu, Z.-X., Chen, X.-Y., Wang, J.-Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., and Chen, Z. S. (2022) Microbiota in health and diseases, *Signal Transduct. Target. Ther.*, **7**, 135, <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.
94. Forster, S. C., Kumar, N., Anonye, B. O., Almeida, A., Viciani, E., Stares, M. D., Dunn, M., Mkandawire, T. T., Zhu, A., Shao, Y., Pike, L. J., Louie, T., Browne, H. P., Mitchell, A. L., Neville, B. A., Finn, R. D., and Lawley, T. D. (2019) A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses, *Nat. Biotechnol.*, **37**, 186-192, <https://doi.org/10.1038/s41587-018-0009-7>.
95. Almeida, A., Mitchell, A. L., Boland, M., Forster, S. C., Gloor, G. B., Tarkowska, A., Lawley, T. D., and Finn, R. D. (2019) A new genomic blueprint of the human gut microbiota, *Nature*, **568**, 499-504, <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0965-1>.
96. Zou, Y., Xue, W., Luo, G., Deng, Z., Qin, P., Guo, R., Sun, H., Xia, Y., Liang, S., Dai, Y., Wan, D., Jiang, R., Su, L., Feng, Q., Jie, Z., Guo, T., Xia, Z., Liu, C., Yu, J., Lin, Y., Tang, S., Huo, G., Xu, X., Hou, Y., Liu, X., Wang, J., Yang, H., Kristiansen, K., Li, J., Jia, H., and Xiao, L. (2019) 1,520 reference genomes from cultivated human gut bacteria enable functional microbiome analyses, *Nat. Biotechnol.*, **37**, 179-185, <https://doi.org/10.1038/s41587-018-0008-8>.
97. Leviatan, S., Shoer, S., Rothschild, D., Gorodetski, M., and Segal, E. (2022) An expanded reference map of the human gut microbiome reveals hundreds of previously unknown species, *Nat. Commun.*, **13**, 3863, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31502-1>.
98. Yang, J., Pu, J., Lu, S., Bai, X., Wu, Y., Jin, D., Cheng, Y., Zhang, G., Zhu, W., Luo, X., Rosselló-Móra, R., and Xu, J. (2020) Species-level analysis of human gut microbiota with metataxonomics, *Front. Microbiol.*, **11**, 2029, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.02029>.
99. Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Tap, J., Lepage, P., Bertalan, M., Batto, J. M., Hansen, T., Le Paslier, D., Linneberg, A., Nielsen, H. B., Pelletier, E., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., Turner, K., Zhu, H., Yu, C., Li, S., Jian, M., Zhou, Y., Li, Y., Zhang, X., Li, S., Qin, N., Yang, H., Wang, J., Brunak, S., Doré, J., Guarner, F., Kristiansen, K., Pedersen, O., Parkhill, J., Weissenbach, J., MetaHIT Consortium, Bork, P., Ehrlich, S. D., and Wang, J. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing, *Nature*, **464**, 59-65, <https://doi.org/10.1038/nature08821>.
100. Rajilić-Stojanović, M., and de Vos, W. M. (2014) The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota, *FEMS Microbiol. Rev.*, **38**, 996-1047, <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12075>.
101. Costea, P. I., Hildebrand, F., Arumugam, M., Bäckhed, F., Blaser, M. J., Bushman, F. D., de Vos, W. M., Ehrlich, S. D., Fraser, C. M., Hattori, M., Huttenhower, C., Jeffery, I. B., Knights, D., Lewis, J. D., Ley, R. E., Ochman, H., O'Toole, P. W., Quince, C., Relman, D. A., Shanahan, F., Sunagawa, S., Wang, J., Weinstock, G. M., Wu, G. D., Zeller, G., Zhao, L., Raes, J., Knight, R., and Bork, P. (2017) Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition, *Nat. Microbiol.*, **3**, 8-16, <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0072-8>.

102. Laterza, L., Rizzatti, G., Gaetani, E., Chiusolo, P., and Gasbarrini, A. (2016) The gut microbiota and immune system relationship in human graft-versus-host disease, *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, **8**, e2016025, <https://doi.org/10.4084/mjhid.2016.025>.
103. Goodrich, J. K., Waters, J. L., Poole, A. C., Sutter, J. L., Koren, O., Blekhman, R., Beaumont, M., Van Treuren, W., Knight, R., Bell, J. T., Spector, T. D., Clark, A. G., and Ley, R. E. (2014) Human genetics shape the gut microbiome, *Cell*, **159**, 789-799, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>.
104. Zhernakova, A., Kurilshikov, A., Bonder, M. J., Tigchelaar, E. F., Schirmer, M., Vatanen, T., Mujagic, Z., Vila, A. V., Falony, G., Vieira-Silva, S., Wang, J., Imhann, F., Brandsma, E., Jankipersadsing, S. A., Joossens, M., Cenit, M. C., Deelen, P., and Swertz, M. A. (2016) Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity, *Science*, **352**, 565-569, <https://doi.org/10.1126/science.aad3369>.
105. Auchtung, T. A., Fofanova, T. Y., Stewart, C. J., Nash, A. K., Wong, M. C., Gesell, J. R., Auchtung, J. M., Ajami, N. J., and Petrosino, J. F. (2018) Investigating colonization of the healthy adult gastrointestinal tract by fungi, *mSphere*, **3**, e00092-18, <https://doi.org/10.1128/mSphere.00092-18>.
106. Miller, T. L., Wolin, M. J., Zhao, H. X., and Bryant, M. P. (1986) Characteristics of methanogens isolated from bovine rumen, *Appl. Environ. Microbiol.*, **51**, 201-202, <https://doi.org/10.1128/aem.51.1.201-202.1986>.
107. Dridi, B., Henry, M., El Khéchine, A., Raoult, D., and Drancourt, M. (2009) High prevalence of *Methanobrevibacter smithii* and *Methanospaera stadtmanae* detected in the human gut using an improved DNA detection protocol, *PLoS One*, **4**, e7063, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007063>.
108. Hooks, K. B., and O'Malley, M. A. (2017) Dysbiosis and its discontents, *MBio*, **8**, e01492-17, <https://doi.org/10.1128/mBio.01492-17>.
109. Larsen, O. F. A., and Claassen, E. (2018) The mechanistic link between health and gut microbiota diversity, *Sci. Rep.*, **8**, 2183, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20141-6>.
110. Fan, Y., and Pedersen, O. (2021) Gut microbiota in human metabolic health and disease, *Nat. Rev. Microbiol.*, **19**, 55-71, <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>.
111. Hasan, N., and Yang, H. (2019) Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation, *PeerJ*, **7**, e7502, <https://doi.org/10.7717/peerj.7502>.
112. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., and Gordon, J. I. (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest, *Nature*, **444**, 1027-1031, <https://doi.org/10.1038/nature05414>.
113. Nieuwdorp, M., Gijljamse, P. W., Pai, N., and Kaplan, L. M. (2014) Role of the microbiome in energy regulation and metabolism, *Gastroenterology*, **146**, 1525-1533, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.008>.
114. Pascale, A., Marchesi, N., Marelli, C., Coppola, A., Luzi, L., Govoni, S., Giustina, A., and Gazzaruso, C. (2018) Microbiota and metabolic diseases, *Endocrine*, **61**, 357-371, <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1605-5>.
115. Owaga, E., Hsieh, R.-H., Mugendi, B., Masuku, S., Shih, C.-K., and Chang, J. S. (2015) Th17 cells as potential probiotic therapeutic targets in inflammatory bowel diseases, *Int. J. Mol. Sci.*, **16**, 20841-20858, <https://doi.org/10.3390/ijms160920841>.
116. Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., and Finlay, B. B. (2010) Gut microbiota in health and disease, *Physiol. Rev.*, **90**, 859-904, <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>.
117. Salzman, N. H., Hung, K., Haribhai, D., Chu, H., Karlsson-Sjöberg, J., Amir, E., Tegatz, P., Barman, M., Hayward, M., Eastwood, D., Stoel, M., Zhou, Y., Sodergren, E., Weinstock, G. M., Bevins, C. L., Williams, C. B., and Bos, N. A. (2010) Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology, *Nat. Immunol.*, **11**, 76-82, <https://doi.org/10.1038/ni.1825>.
118. Helgeland, L., Dissen, E., Dai, K.-Z., Midtvedt, T., Brandtzaeg, P., and Vaage, J. T. (2004) Microbial colonization induces oligoclonal expansions of intraepithelial CD8 T cells in the gut, *Eur. J. Immunol.*, **34**, 3389-3400, <https://doi.org/10.1002/eji.200425122>.
119. Rutsch, A., Kantsjö, J. B., and Ronchi, F. (2020) The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology, *Front. Immunol.*, **11**, 604179, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604179>.
120. Grider, J. R., and Piland, B. E. (2007) The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF, *Am. J. Physiol. Liver Physiol.*, **292**, G429-G437, <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00376.2006>.
121. Mittal, R., Debs, L. H., Patel, A. P., Nguyen, D., Patel, K., O'Connor, G., Grati, M., Mittal, J., Yan, D., Eshraghi, A. A., Deo, S. K., Daunert, S., and Liu, X. Z. (2017) Neurotransmitters: the critical modulators regulating gut-brain axis, *J. Cell. Physiol.*, **232**, 2359-2372, <https://doi.org/10.1002/jcp.25518>.
122. Kimura, I., Inoue, D., Maeda, T., Hara, T., Ichimura, A., Miyauchi, S., Kobayashi, M., Hirasawa, A., and Tsujimoto, G. (2011) Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 8030-8035, <https://doi.org/10.1073/pnas.1016088108>.

123. Kunze, W. A., Mao, Y., Wang, B., Huizinga, J. D., Ma, X., Forsythe, P., and Bienenstock, J. (2009) *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening, *J. Cell. Mol. Med.*, **13**, 2261-2270, <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00686.x>.
124. Dubinsky, M. C., Lin, Y.-C., Dutridge, D., Picornell, Y., Landers, C. J., Fariior, S., Wrobel, I., Quiros, A., Vasiliauskas, E. A., Grill, B., Israel, D., Bahar, R., Christie, D., Wahbeh, G., Silber, G., Dallazadeh, S., Shah, P., Thomas, D., Kelts, D., Hershberg, R. M., Elson, C. O., Targan, S. R., Taylor, K. D., Rotter, J. I., and Yang, H. (2006) Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression, *Am. J. Gastroenterol.*, **101**, 360-367, <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00456.x>.
125. Frank, D. N., St. Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., and Pace, N. R. (2007) Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 13780-13785, <https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>.
126. O'Keefe, S. J. D., Ou, J., Aufreiter, S., O'Connor, D., Sharma, S., Sepulveda, J., Fukuwatari, T., Shibata, K., and Mawhinney, T. (2009) Products of the colonic microbiota mediate the effects of diet on colon cancer risk, *J. Nutr.*, **139**, 2044-2048, <https://doi.org/10.3945/jn.109.104380>.
127. Hu, X., Wang, T., and Jin, F. (2016) Alzheimer's disease and gut microbiota, *Sci. China Life Sci.*, **59**, 1006-1023, <https://doi.org/10.1007/s11427-016-5083-9>.
128. Komaroff, A. L. (2017) The microbiome and risk for obesity and diabetes, *JAMA*, **317**, 355-356, <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20099>.
129. Barlow, G. M., Yu, A., and Mathur, R. (2015) Role of the gut microbiome in obesity and diabetes mellitus, *Nutr. Clin. Pract.*, **30**, 787-797, <https://doi.org/10.1177/0884533615609896>.
130. Scher, J. U., Sczesnak, A., Longman, R. S., Segata, N., Ubeda, C., Bielski, C., Rostron, T., Cerundolo, V., Pamer, E. G., Abramson, S. B., Huttenhower, C., and Littman, D. R. (2013) Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis, *Elife*, **2**, e01202, <https://doi.org/10.7554/eLife.01202>.
131. Jiang, C., Li, G., Huang, P., Liu, Z., and Zhao, B. (2017) The gut microbiota and Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **58**, 1-15, <https://doi.org/10.3233/JAD-161141>.
132. Cattaneo, A., Cattane, N., Galluzzi, S., Provasi, S., Lopizzo, N., Festari, C., Ferrari, C., Guerra, U. P., Paghera, B., Muscio, C., Bianchetti, A., Volta, G. D., Turla, M., Cotelli, M. S., Gennuso, M., Prella, A., Zanetti, O., Lussignoli, G., Mirabile, D., Bellandi, D., Gentile, S., Belotti, G., Villani, D., Harach, T., Bolmont, T., Padovani, A., Boccardi, M., and Frisoni, G. B. (2017) Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly, *Neurobiol. Aging*, **49**, 60-68, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019>.
133. Pistollato, F., Sumalla Cano, S., Elio, I., Masias Vergara, M., Giampieri, F., and Battino, M. (2016) Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease, *Nutr. Rev.*, **74**, 624-634, <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw023>.
134. Asti, A., and Gioglio, L. (2014) Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation? *J. Alzheimer's Dis.*, **39**, 169-179, <https://doi.org/10.3233/JAD-131394>.
135. Mancuso, C., and Santangelo, R. (2018) Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: the long way between preclinical studies and clinical evidence, *Pharmacol. Res.*, **129**, 329-336, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.009>.
136. Mowry, E. M., and Glenn, J. D. (2018) The dynamics of the gut microbiome in multiple sclerosis in relation to disease, *Neurol. Clin.*, **36**, 185-196, <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.008>.
137. Shahi, S. K., Freedman, S. N., and Mangalam, A. K. (2017) Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play, *Gut Microbes*, **8**, 607-615, <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1349041>.
138. Fang, X. (2016) Potential role of gut microbiota and tissue barriers in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis, *Int. J. Neurosci.*, **126**, 771-776, <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1096271>.
139. Fang, X., Wang, X., Yang, S., Meng, F., Wang, X., Wie, H., and Chen, T. (2016) Evaluation of the microbial diversity in amyotrophic lateral sclerosis using high-throughput sequencing, *Front. Microbiol.*, **7**, 1479, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01479>.
140. Wu, S., Yi, J., Zhang, Y., Zhou, J., and Sun, J. (2015) Leaky intestine and impaired microbiome in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model, *Physiol. Rep.*, **3**, e12356, <https://doi.org/10.14814/phy2.12356>.
141. Zhang, Y., Wu, S., Yi, J., Xia, Y., Jin, D., Zhou, J., and Sun, J. (2017) Target intestinal microbiota to alleviate disease progression in amyotrophic lateral sclerosis, *Clin. Ther.*, **39**, 322-336, <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.12.014>.
142. Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P. A. B., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., Haapaniemi, E., Kaakkola, S., Eerola-Rautio, J., Pohja, M., Kinnunen, E., Murros, K., and Auvinen, P. (2015) Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype, *Mov. Disord.*, **30**, 350-358, <https://doi.org/10.1002/mds.26069>.
143. Keshavarzian, A., Green, S. J., Engen, P. A., Voigt, R. M., Naqib, A., Forsyth, C. B., Mutlu, E., and Shannon, K. M. (2015) Colonic bacterial composition in Parkinson's disease, *Mov. Disord.*, **30**, 1351-1360, <https://doi.org/10.1002/mds.26307>.

144. Hasegawa, S., Goto, S., Tsuji, H., Okuno, T., Asahara, T., Nomoto, K., Shibata, A., Fujisawa, Y., Minato, T., Okamoto, A., Ohno, K., and Hirayama, M. (2015) Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease, *PLoS One*, **10**, e0142164, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142164>.
145. Petrov, V. A., Saltykova, I. V., Zhukova, I. A., Alifirova, V. M., Zhukova, N. G., Dorofeeva, Y. B., Tyakht, A. V., Kovarsky, B. A., Alekseev, D. G., Kostryukova, E. S., Mironova, Y. S., Izboldina, O. P., Nikitina, M. A., Perevozchikova, T. V., Fait, E. A., Babenko, V. V., Vakhitova, M. T., Govorun, V. M., and Sazonov, A. E. (2017) Analysis of gut microbiota in patients with Parkinson's disease, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **162**, 734-737, <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3700-7>.
146. Li, C., Cui, L., Yang, Y., Miao, J., Zhao, X., Zhang, J., Cui, G., and Zhang, Y. (2019) Gut microbiota differs between Parkinson's disease patients and healthy controls in Northeast China, *Front. Mol. Neurosci.*, **12**, 171, <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00171>.
147. Qian, Y., Yang, X., Xu, S., Huang, P., Li, B., Du, J., He, Y., Su, B., Xu, L. M., Wang, L., Huang, R., Chen, S., and Xiao, Q. (2020) Gut metagenomics-derived genes as potential biomarkers of Parkinson's disease, *Brain*, **143**, 2474-2489, <https://doi.org/10.1093/brain/awaa201>.
148. Bedarf, J. R., Hildebrand, F., Coelho, L. P., Sunagawa, S., Bahram, M., Goeser, F., Bork, P., and Wüllner, U. (2017) Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients, *Genome Med.*, **9**, 39, <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0428-y>.
149. Toh, T. S., Chong, C. W., Lim, S.-Y., Bowman, J., Cirstea, M., Lin, C. H., Chen, C. C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B. B., and Tan, A. H. (2022) Gut microbiome in Parkinson's disease: new insights from meta-analysis, *Parkinsonism Relat. Disord.*, **94**, 1-9, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.11.017>.
150. Vascellari, S., Palmas, V., Melis, M., Pisanu, S., Cusano, R., Uva, P., Perra, D., Madau, V., Sarchioto, M., Oppo, V., Simola, N., Morelli, M., Santoru, M. L., Atzori, L., Melis, M., Cossu, G., and Manzin, A. (2020) Gut microbiota and metabolome alterations associated with Parkinson's disease, *mSystems*, **5**, e00561-20, <https://doi.org/10.1128/mSystems.00561-20>.
151. Flint, H. J., Duncan, S. H., Scott, K. P., and Louis, P. (2015) Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism, *Proc. Nutr. Soc.*, **74**, 13-22, <https://doi.org/10.1017/S0029665114001463>.
152. Wakabayashi, K., Takahashi, H., Takeda, S., Ohama, E., and Ikuta, F. (1988) Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses, *Acta Neuropathol.*, **76**, 217-221, <https://doi.org/10.1007/BF00687767>.
153. Wakabayashi, K., Takahashi, H., Ohama, E., and Ikuta, F. (1990) Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system, *Acta Neuropathol.*, **79**, 581-583, <https://doi.org/10.1007/BF00294234>.
154. Phillips, R. J., Walter, G. C., Wilder, S. L., Baronowsky, E. A., and Powley, T. L. (2008) Alpha-synuclein-immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: autonomic pathway implicated in Parkinson's disease? *Neuroscience*, **153**, 733-750, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.074>.
155. Lebouvier, T., Neunlist, M., Bruley des Varannes, S., Coron, E., Drouard, A., N'Guyen, J. M., Chaumette, T., Tassel, M., Paillusson, S., Flamand, M., Galmiche, J. P., Damier, P., and Derkinderen, P. (2010) Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms, *PLoS One*, **5**, e12728, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012728>.
156. Shannon, K. M., Keshavarzian, A., Mutlu, E., Dodiya, H. B., Daian, D., Jaglin, J. A., and Kordower, J. H. (2012) Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease, *Mov. Disord.*, **27**, 709-715, <https://doi.org/10.1002/mds.23838>.
157. Shannon, K. M., Keshavarzian, A., Dodiya, H. B., Jakate, S., and Kordower, J. H. (2012) Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases, *Mov. Disord.*, **27**, 716-719, <https://doi.org/10.1002/mds.25020>.
158. Svensson, E., Horváth-Puhó, E., Thomsen, R. W., Djurhuus, J. C., Pedersen, L., Borghammer, P., and Sørensen, H. T. (2015) Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease, *Ann. Neurol.*, **78**, 522-529, <https://doi.org/10.1002/ana.24448>.
159. Holmqvist, S., Chutna, O., Bousset, L., Aldrin-Kirk, P., Li, W., Björklund, T., Wang, Z. Y., Roybon, L., Melki, R., and Li, J. Y. (2014) Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats, *Acta Neuropathol.*, **128**, 805-820, <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1343-6>.
160. Pan-Montojo, F., Anichtchik, O., Dening, Y., Knels, L., Pursche, S., Jung, R., Jackson, S., Gille, G., Spillantini, M. G., Reichmann, H., and Funk, R. H. (2010) Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice, *PLoS One*, **5**, e8762, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008762>.
161. Hawkes, C. H., Del Tredici, K., and Braak, H. (2007) Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **33**, 599-614, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x>.
162. Beach, T. G., Adler, C. H., Sue, L. I., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Mehta, S. H., Intorcica, A. J., Glass, M. J., Walker, J. E., Arce, R., Nelson, C. M., and Serrano, G. E. (2021) Vagus nerve and stomach synucleinopathy in Parkinson's

- disease, incidental Lewy body disease, and normal elderly subjects: evidence against the “body-first” hypothesis, *J. Parkinsons. Dis.*, **11**, 1833-1843, <https://doi.org/10.3233/JPD-212733>.
163. Lee, E.-J., Woo, M.-S., Moon, P.-G., Baek, M.-C., Choi, I.-Y., Kim, W.-K., Junn, E., and Kim, H.-S. (2010) α -Synuclein activates microglia by inducing the expressions of matrix metalloproteinases and the subsequent activation of protease-activated receptor-1, *J. Immunol.*, **185**, 615-623, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903480>.
164. Couch, Y., Alvarez-Erviti, L., Sibson, N. R., Wood, M. J. A., and Anthony, D. C. (2011) The acute inflammatory response to intranigral α -synuclein differs significantly from intranigral lipopolysaccharide and is exacerbated by peripheral inflammation, *J. Neuroinflammation*, **8**, 166, <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-166>.
165. Stolzenberg, E., Berry, D., Yang, D., Lee, E. Y., Kroemer, A., Kaufman, S., Wong, G. C. L., Oppenheim, J. J., Sen, S., Fishbein, T., Bax, A., Harris, B., Barbut, D., and Zasloff, M. A. (2017) A Role for neuronal alpha-synuclein in gastrointestinal immunity, *J. Innate Immun.*, **9**, 456-463, <https://doi.org/10.1159/000477990>.
166. Bendor, J. T., Logan, T. P., and Edwards, R. H. (2013) The function of α -synuclein, *Neuron*, **79**, 1044-1066, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.004>.
167. Béraud, D., Twomey, M., Bloom, B., Mittereder, A., Ton, V., Neitzke, K., Chasovskikh, S., Mhyre, T. R., and Maguire-Zeiss, K. A. (2011) α -Synuclein alters Toll-like receptor expression, *Front. Neurosci.*, **5**, 80, <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00080>.
168. Olivares, D., Huang, X., Branden, L., Greig, N. H., and Rogers, J. T. (2009) Physiological and pathological role of alpha-synuclein in Parkinson's disease through iron mediated oxidative stress; the role of a putative iron-responsive element, *Int. J. Mol. Sci.*, **10**, 1226-1260, <https://doi.org/10.3390/ijms10031226>.
169. Gao, H.-M., Zhang, F., Zhou, H., Kam, W., Wilson, B., and Hong, J. S. (2011) Neuroinflammation and α -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease, *Environ. Health Perspect.*, **119**, 807-814, <https://doi.org/10.1289/ehp.1003013>.
170. Gatto, N. M., Cockburn, M., Bronstein, J., Manthripragada, A. D., and Ritz, B. (2009) Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California, *Environ. Health Perspect.*, **117**, 1912-1918, <https://doi.org/10.1289/ehp.0900852>.
171. Freire, C., and Koifman, S. (2012) Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association, *Neurotoxicology*, **33**, 947-971, <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.05.011>.
172. Blesa, J., Phani, S., Jackson-Lewis, V., and Przedborski, S. (2012) Classic and new animal models of Parkinson's disease, *J. Biomed. Biotechnol.*, **2012**, 845618, <https://doi.org/10.1155/2012/845618>.
173. Hill-Burns, E. M., Debelius, J. W., Morton, J. T., Wissemann, W. T., Lewis, M. R., Wallen, Z. D., Peddada, S. D., Factor, S. A., Molho, E., Zabetian, C. P., Knight, R., and Payami, H. (2017) Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome, *Mov. Disord.*, **32**, 739-749, <https://doi.org/10.1002/mds.26942>.
174. Ternák, G., Kuti, D., and Kovács, K. J. (2020) Dysbiosis in Parkinson's disease might be triggered by certain antibiotics, *Med. Hypotheses*, **137**, 109564, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109564>.
175. Nunes-Costa, D., Magalhães, J. D., G-Fernandes, M., Cardoso, S. M., and Empadinhas, N. (2020) Microbial BMAA and the pathway for Parkinson's disease neurodegeneration, *Front. Aging Neurosci.*, **12**, 26, <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00026>.
176. Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Challis, C., Schretter, C. E., Rocha, S., Gradinaru, V., Chesselet, M. F., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R., and Mazmanian, S. K. (2016) Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease, *Cell*, **167**, 1469-1480, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>.
177. Sun, M.-F., and Shen, Y.-Q. (2018) Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease, *Ageing Res. Rev.*, **45**, 53-61, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.004>.
178. Bondarev, S. A., Antonets, K. S., Kajava, A. V., Nizhnikov, A. A., and Zhouravleva, G. A. (2018) Protein co-aggregation related to amyloids: methods of investigation, diversity, and classification, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 2292, <https://doi.org/10.3390/ijms19082292>.
179. Li, J., McQuade, T., Siemer, A. B., Napetschnig, J., Moriwaki, K., Hsiao, Y. S., Damko, E., Moquin, D., Walz, T., McDermott, A., Chan, F. K., and Wu, H. (2012) The RIP1/RIP3 necrosome forms a functional amyloid signaling complex required for programmed necrosis, *Cell*, **150**, 339-350, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.019>.
180. Mompeán, M., Li, W., Li, J., Laage, S., Siemer, A. B., Bozkurt, G., Wu, H., and McDermott, A. E. (2018) The structure of the necrosome RIPK1-RIPK3 core, a human hetero-amyloid signaling complex, *Cell*, **173**, 1244-1253, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.032>.
181. Kajava, A. V., Klopffleisch, K., Chen, S., and Hofmann, K. (2014) Evolutionary link between metazoan RHIM motif and prion-forming domain of fungal heterokaryon incompatibility factor HET-s/HET-s, *Sci. Rep.*, **4**, 7436, <https://doi.org/10.1038/srep07436>.
182. Spires-Jones, T. L., Attems, J., and Thal, D. R. (2017) Interactions of pathological proteins in neurodegenerative diseases, *Acta Neuropathol.*, **134**, 187-205, <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1709-7>.

183. Hu, R., Zhang, M., Chen, H., Jiang, B., and Zheng, J. (2015) Cross-seeding interaction between β -Amyloid and human islet amyloid polypeptide, *ACS Chem. Neurosci.*, **6**, 1759-1768, <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.5b00192>.
184. Laurén, J., Gimbel, D. A., Nygaard, H. B., Gilbert, J. W., and Strittmatter, S. M. (2009) Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid- β oligomers, *Nature*, **457**, 1128-1132, <https://doi.org/10.1038/nature07761>.
185. Rubel, A. A., Ryzhova, T. A., Antonets, K. S., Chernoff, Y. O., and Galkin, A. (2013) Identification of PrP sequences essential for the interaction between the PrP polymers and A β peptide in a yeast-based assay, *Prion*, **7**, 469-476, <https://doi.org/10.4161/pri.26867>.
186. Ono, K., Takahashi, R., Ikeda, T., and Yamada, M. (2012) Cross-seeding effects of amyloid β -protein and α -synuclein, *J. Neurochem.*, **122**, 883-890, <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07847.x>.
187. Horvath, I., Rocha, S., and Wittung-Stafshede, P. (2018) *In vitro* analysis of α -synuclein amyloid formation and cross-reactivity, *Methods Mol. Biol.*, **1779**, 73-83, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7816-8_6.
188. Werner, T., Horvath, I., and Wittung-Stafshede, P. (2020) Crosstalk between alpha-synuclein and other human and non-human amyloidogenic proteins: Consequences for amyloid formation in Parkinson's disease, *J. Parkinsons. Dis.*, **10**, 819-830, <https://doi.org/10.3233/JPD-202085>.
189. Tsigelny, I. F., Crews, L., Desplats, P., Shaked, G. M., Sharikov, Y., Mizuno, H., Spencer, B., Rockenstein, E., Trejo, M., Platoshyn, O., Yuan, J. X., and Masliah, E. (2008) Mechanisms of hybrid oligomer formation in the pathogenesis of combined Alzheimer's and Parkinson's diseases, *PLoS One*, **3**, e3135, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003135>.
190. Matiiv, A. B., Moskalenko, S. E., Sergeeva, O. S., Zhouravleva, G. A., and Bondarev, S. A. (2022) NOS1AP interacts with α -synuclein and aggregates in yeast and mammalian cells, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 9102, <https://doi.org/10.3390/ijms23169102>.
191. Haikal, C., Ortigosa-Pascual, L., Najarzadeh, Z., Bernfur, K., Svanbergsson, A., Otzen, D. E., Linse, S., and Li, J. Y. (2021) The bacterial amyloids phenol soluble modulins from *Staphylococcus aureus* catalyze alpha-synuclein aggregation, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 11594, <https://doi.org/10.3390/ijms222111594>.
192. Semerdzhiev, S. A., Fakhree, M. A. A., Segers-Nolten, I., Blum, C., and Claessens, M. M. A. E. (2022) Interactions between SARS-CoV-2 N-protein and α -synuclein accelerate amyloid formation, *ACS Chem. Neurosci.*, **13**, 143-150, <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.1c00666>.
193. Blanco, L. P., Evans, M. L., Smith, D. R., Badtke, M. P., and Chapman, M. R. (2012) Diversity, biogenesis and function of microbial amyloids, *Trends Microbiol.*, **20**, 66-73, <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.11.005>.
194. Chen, S. G., Stribinskis, V., Rane, M. J., Demuth, D. R., Gozal, E., Roberts, A. M., Jagadapillai, R., Liu, R., Choe, K., Shivakumar, B., Son, F., Jin, S., Kerber, R., Adame, A., Masliah, E., and Friedland, R. P. (2016) Exposure to the functional bacterial amyloid protein curli enhances alpha-synuclein aggregation in aged fischer 344 rats and *Caenorhabditis elegans*, *Sci. Rep.*, **6**, 34477, <https://doi.org/10.1038/srep34477>.
195. Sampson, T. R., Challis, C., Jain, N., Moiseyenko, A., Ladinsky, M. S., Shastri, G. G., Thron, T., Needham, B. D., Horvath, I., Debelius, J. W., Janssen, S., Knight, R., Wittung-Stafshede, P., Gradinaru, V., Chapman, M., and Mazmanian, S. K. (2020) A gut bacterial amyloid promotes α -synuclein aggregation and motor impairment in mice, *Elife*, **9**, e53111, <https://doi.org/10.7554/eLife.53111>.
196. Bhoite, S. S., Han, Y., Ruotolo, B. T., and Chapman, M. R. (2022) Mechanistic insights into accelerated α -synuclein aggregation mediated by human microbiome-associated functional amyloids, *J. Biol. Chem.*, **298**, 102088, <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102088>.
197. Wang, C., and Zheng, C. (2022) Using *Caenorhabditis elegans* to model therapeutic interventions of neurodegenerative diseases targeting microbe-host interactions, *Front. Pharmacol.*, **13**, 875349, <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.875349>.
198. Wang, C., Lau, C. Y., Ma, F., and Zheng, C. (2021) Genome-wide screen identifies curli amyloid fibril as a bacterial component promoting host neurodegeneration, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **118**, e2106504118, <https://doi.org/10.1073/pnas.2106504118>.
199. Jasemi, S., Paulus, K., Noli, M., Simula, E. R., Ruberto, S., and Sechi, L. A. (2022) Antibodies against HSV-1 and curli show the highest correlation in Parkinson's disease patients in comparison to healthy controls, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 14816, <https://doi.org/10.3390/ijms232314816>.
200. Chandra, R., Hiniker, A., Kuo, Y.-M., Nussbaum, R. L., and Liddle, R. A. (2017) α -Synuclein in gut endocrine cells and its implications for Parkinson's disease, *JCI Insight*, **2**, e92295, <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92295>.
201. Hill, A. E., Wade-Martins, R., and Burnet, P. W. J. (2021) What is our understanding of the influence of gut microbiota on the pathophysiology of Parkinson's disease? *Front. Neurosci.*, **15**, 708587, <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.708587>.
202. Braak, H., Tredici, K. De., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Steur, E. J. N. H., and Braak, E. (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease, *Neurobiol. Aging*, **24**, 197-211, [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9).

203. Mullin, J. M., Valenzano, M. C., Verrecchio, J. J., and Kothari, R. (2002) Age- and diet-related increase in transepithelial colon permeability of Fischer 344 rats, *Dig. Dis. Sci.*, 47, 2262-2270, <https://doi.org/10.1023/a:1020191412285>.
204. Ma, T. Y., Hollander, D., Dadufalza, V., and Krugliak, P. (1992) Effect of aging and caloric restriction on intestinal permeability, *Exp. Gerontol.*, 27, 321-333, [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(92\)90059-9](https://doi.org/10.1016/0531-5565(92)90059-9).

ROLE OF THE GUT MICROBIOME AND BACTERIAL AMYLOIDS IN THE DEVELOPMENT OF SYNUCLEINOPATHIES

Review

N. P. Trubitsina¹, A. B. Matiiv¹, T. M. Rogoza^{1,2}, A. A. Zudilova¹, M. D. Bezgina¹,
G. A. Zhouravleva^{1,3}, and S. A. Bondarev^{1,3*}

¹ Department of Genetics and Biotechnology, Saint Petersburg State University,
199034 Saint Petersburg, Russia; e-mail: s.bondarev@spbu.ru, stanislavspbg@gmail.com

² St. Petersburg branch of the Institute of General Genetics named after N. I. Vavilova,
198504 Saint Petersburg, Russia

³ Laboratory of Amyloid Biology, Saint Petersburg State University, 199034 Saint Petersburg, Russia

Less than ten years ago, evidence began to accumulate about the association between changes in the composition of the gut microbiota and the development of human synucleinopathies, in particular the sporadic form of Parkinson's disease. We collected data from more than one hundred and thirty experimental studies that reported similar results and summarized the frequencies of detection of different groups of bacteria in these studies. It is important to note that it is extremely rare that a unidirectional change in the abundance of one or another group of microorganisms (only an increase or only a decrease) was detected in patients with Parkinson's disease. However, we were able to identify several groups of bacteria that were overrepresented in patients with Parkinson's disease in the studies analyzed. There are various hypotheses about the molecular mechanisms that explain such relationships. Usually, α -synuclein aggregation is associated with the development of inflammatory processes that occur in response to changes in the microbiome. However, experimental evidence is accumulating on the influence of bacterial proteins, including amyloids (curli), as well as various metabolites on α Syn aggregation. In the review, we provided up-to-date information about such examples.

Keywords: amyloids, alpha-synuclein, Parkinson's disease, microbiome, dysbiosis, neurodegenerative diseases, bacterial amyloids, curli