

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Συνουκλεΐνες Νέες προοπτικές για τα νοσήματα του νευρικού συστήματος

Επιστημονικές μελέτες έχουν υποδείξει την ύπαρξη μιας ομάδας πρωτεϊνών που ονομάζονται συνουκλεΐνες και εντοπίζονται κυρίως στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα. Πρόκειται για μικρές, υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες, που χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη όξινων αμινοξέων στο καρβοξυλικό άκρο της πρωτεΐνης, καθώς και επαναλαμβανόμενων, εκφυλιστικών αλληλουχιών αμινοξέων, που συναντώνται και στις απολιποπρωτεΐνες. Όσον αφορά στην παθολογία, οι συνουκλεΐνες συμμετέχουν σε μια σειρά πολύπλοκων και σοβαρών νευροπαθειών και άλλων νοσημάτων. Η ομάδα των *συνουκλεΐνοπαθειών* συνιστά μια ομάδα νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, που κοινό παθολογικό τους εύρημα αποτελούν οι εναποθέσεις μη Salvens α-συνουκλεΐνης επιλεκτικά σε ευπαθείς ομάδες νευρώνων και γλοιακών κυττάρων. Σε αυτή την ομάδα ανήκουν η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η νόσος με σωματίδια Lewy (Lewy body dementia), η νόσος του Pick, η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση, ο νευροεκφυλισμός με συσσώρευση σιδήρου (τύπος 1) και η τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Η β-συνουκλεΐνη φαίνεται να συμμετέχει επίσης σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις αλλά με λιγότερο ενεργό ρόλο, ενώ η γ-συνουκλεΐνη απαντάται και σε νεοπλασματικές παθήσεις, κυρίως στο μαστό και τις ωθήκες Η γ-συνουκλεΐνη εμπλέκεται σε καρκινικές καταστάσεις, κυρίως του μαστού και των ωοθηκών, ενώ και η β-συνουκλεΐνη φαίνεται να συμμετέχει σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Η ανασκόπηση αυτή καταγράφει τις γνώσεις σχετικά με το φυσιολογικό ρόλο των συνουκλεΐνών, ο οποίος παραμένει αδιευκρίνιστος, και τη συμμετοχή τους στην παθογένεση της νόσου Parkinson και άλλων νοσημάτων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις προσβάλλουν πλέον ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού των σύγχρονων δυτικών κοινωνιών. Τα τελευταία χρόνια καταβάλλεται μια συστηματική προσπάθεια αποσαφήνισης των παθογενετικών παραγόντων αυτών των νοσημάτων, τα οποία πιστεύεται ότι, ανεξάρτητα από τη συμπτωματολογία, σε ένα μεγάλο βαθμό ακολουθούν κοινούς μηχανισμούς παθογένεσης. Στην προσπάθεια αυτή συντελεί η εφαρμογή της μοριακής βιολογίας και η απόκτηση ευρημάτων σχετικά με τη γενετική και βιοχημική τους βάση. Η ανασκόπηση αυτή αφορά κυρίως στα στοιχεία για το φυσιολογικό και παθολογικό ρόλο των συνουκλεΐνών, μιας νεοεμφανιζόμενης ομάδας πρωτεϊνών σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Η ομάδα αποτελείται από 3

μέλη-πρωτεΐνες, τις α, β και γ και μια τέταρτη, τη συνορέτη, για την οποία όμως υπάρχει αμφιβολία αν πρόκειται για ξεχωριστό μέλος ή υπο-μέλος της γ-συνουκλεΐνης, λόγω του μεγάλου βαθμού γενετικής ομοιότητάς τους.¹

2. ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΝΟΥΚΛΕΪΝΩΝ

Οι συνουκλεΐνες είναι μικρές (110–140 αμινοξέα), υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες. Χαρακτηρίζονται από την παρουσία όξινων αμινοξέων στο καρβοξυλικό άκρο της πρωτεΐνης και την παρουσία επαναλαμβανόμενων, εκφυλιστικών αλληλουχιών αμινοξέων (με την ακολουθία KTKGVLYVGS) στο αμινοτελικό άκρο,² περιοδικότητα αμινοξέων που συναντάται κυρίως σε μια άλλη, καλώς χαρακτηρισμένη ομάδα πρωτεϊνών, τις απολιποπρωτεΐνες.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2003, 20(6):643–653
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2003, 20(6):643–653

Κ. Παπαχρόνη,¹
Α. Παπαδημητρίου,²
Α. Καθοφούτης¹

¹Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

²Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

Synucleins: New prospects in the diseases of the nervous system

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Πρωτεΐνες 14-3-3, PD, MS, AD
Συνουκλεΐνη α, β, γ

Υποβλήθηκε 20.12.2002
Εγκρίθηκε 25.2.2003

Το όνομα συνουκλεΐνες (synucleins) δόθηκε για πρώτη φορά σε μια πρωτεΐνη που απομονώθηκε από τον οργανισμό *Torpedo californica*, καθώς εντοπίστηκε στην (προ)-συναπτική περιοχή και στην πυρηνική (nuclear) μεμβράνη του νευρικού κυττάρου.³ Αυτή η πρωτεΐνη αποτελεί το πρώτο μέλος της ομάδας και σημείο αναφοράς για τα υπόλοιπα μέλη. Στον άνθρωπο έχουν εντοπιστεί η α, β και γ-συνουκλεΐνη, οι οποίες έχουν 75–80% ομοιότητα αλληλουχίας με την παραπάνω συνουκλεΐνη και είναι προϊόντα τριών διαφορετικών γονιδίων (4q21,⁴ 5q35,⁵ 10q23.2–q23.3,⁶ αντίστοιχα). Οι συνουκλεΐνες α και β στον άνθρωπο απομονώθηκαν από τον εγκέφαλο ως αντιγόνα του αντισώματος εναντίον της πρωτεΐνης T,^{7,8} η οποία στον εγκέφαλο εκφράζεται στα νευρικά κύτταρα, τα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα και βασικός ρόλος της είναι η ρύθμιση της σταθερότητας και του προσανατολισμού των μικροσωληνίσκων στον κυτταρικό σκελετό. Εναποθέσεις της πρωτεΐνης T εντοπίζονται στον εγκέφαλο ασθενών με τη νόσο Alzheimer και το πλήθος των εναποθέσεων αυτών είναι ανάλογο με την επιθετικότητα του νοσήματος και την έκταση της κλινικής συμπτωματολογίας. Η γ-συνουκλεΐνη απομονώθηκε στον άνθρωπο ταυτόχρονα από καρκινικά κύτταρα του μαστού και από νευρικό ιστό και εκφράζεται στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα και σε νεοπλασματικά κύτταρα του μαστού και των ωθηκών.

Η α-συνουκλεΐνη αποτελεί πάνω από το 1% του συνολικού πλήθους πρωτεϊνών στα υδατοδιαλυτά εγκεφαλικά κλάσματα. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες δεν καταλαμβάνει συγκεκριμένη στερεοδομή (natively unfolded) και παρουσιάζει χαμηλή υδροφοβικότητα και μεγάλο φορτίο.⁹ Η β-συνουκλεΐνη έχει 78% ομολογία και ομόλογο καρβοξυλικό άκρο με την α-συνουκλεΐνη, αλλά υπολείπεται 11 αμινοξέων στη μέση περιοχή και αυτό της δίνει την περισσότερο οργανωμένη δομή του τυχαίου έλικα.⁹ Η γ-συνουκλεΐνη έχει 60% γενετική ομολογία με την α-συνουκλεΐνη, αλλά υπολείπεται του όξινου, τυροσινικού, καρβοξυλικού άκρου, που έχουν και οι δύο άλλες πρωτεΐνες. Ωστόσο, έχει περισσότερο οργανωμένη δομή.^{10–12}

Οι περιοχές και ο χρόνος έκφρασης των συνουκλεϊνών μελετήθηκε στον άνθρωπο στη μέλαινα ουσία του εγκεφάλου. Η α και η β-συνουκλεΐνη εκφράζονται αρχικά στο κυτταρόπλασμα του νευρικού κυττάρου (15η και 17η εβδομάδα εμβρυϊκής ηλικίας, αντίστοιχα)¹³ και σταδιακά μετακινούνται προς την προσυναπτική περιοχή (18η και 33η εβδομάδα εμβρυϊκής ηλικίας, αντίστοιχα), όπου και εντοπίζονται σε όλα τα μετέπειτα στάδια ανάπτυξης. Ίδιο χωρο-χρονικό μοτίβο έκφρασης παρου-

σιάζουν και δύο άλλες γνωστές συναπτικές πρωτεΐνες, η συναπτοφυσίνη και η συναπτοβρεβίνη (synaptobrevin), των οποίων ο ρόλος στη φυσιολογία του νευρικού κυττάρου και ειδικά στην ανάπτυξη των συνάψεων είναι δεδομένος.^{14,15} Αυτό αποτελεί επιπλέον στοιχείο σε μια από τις επικρατούσες απόψεις σχετικά με το ρόλο των συνουκλεϊνών, που αφορά στη συμμετοχή τους στην ανάπτυξη και εξέλιξη των συνάψεων και της μέλαινας ουσίας.¹⁶ Η γ-συνουκλεΐνη σε κυτταρικό επίπεδο είναι περισσότερο διασπαρμένη στο κυτταρόπλασμα και βρίσκεται στα κυτταρικά σώματα και στους νευράξονες.¹⁷

3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΝΟΥΚΛΕΪΝΩΝ

Ο ακριβής ρόλος που διαδραματίζουν οι συνουκλεΐνες στο κύτταρο κάτω από φυσιολογικές συνθήκες παραμένει αδιευκρίνιστος. Τα τελευταία χρόνια, με την ανακάλυψη πως οι συγκεκριμένες πρωτεΐνες εμπλέκονται στην παθογένεια μιας σειράς νοσημάτων (πίνακες 1, 2, 3), καταβάλλεται συντονισμένη προσπάθεια διερεύνησης της λειτουργίας τους. Τα ευρήματα είναι πολλά, αλλά ένα ολοκληρωμένο μοντέλο λειτουργίας και μηχανισμού δράσης δεν έχει ακόμα επιτευχθεί, καθώς το αντικείμενο εξετάζεται κάτω από διαφορετικές πειραματικές συνθήκες και αυτό φαίνεται να επηρεάζει την τελική ερμηνεία του ρόλου του.

Μια από τις πλέον ενδιαφέρουσες ανακαλύψεις σχετίζεται με τη συμμετοχή των συνουκλεϊνών στους μηχανισμούς κυτταρικής επικοινωνίας. Ευρήματα δείχνουν ότι οι συνουκλεΐνες μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο στην αναδιοργάνωση του κυτταρικού σκελετού και την ενδοκυττάρωση, καθώς και στην έκκριση κάποιων νευροδιαβιβαστών μέσω της ρύθμισης της λειτουργίας των φωσφολιπασών. Συγκεκριμένα, οι Colley et al⁴² εντόπισαν ότι η α και η β-συνουκλεΐνη απενεργοποιούν τη φωσφολιπάση D₂ (PLD₂) μέσω των συζευγμένων με τις γ πρωτεΐνες κινασών (g protein coupled kinases, GRKs) και ρυθμίζουν κατ' αυτόν τον τρόπο την έκκριση της ντοπαμίνης.^{42–44} Επιπλέον, οι Davidson et al⁴⁵ έδειξαν ότι οι συνουκλεΐνες αλληλεπιδρούν με τα κυστίδια που περιέχουν όξινα φωσφολιπίδια και οι Perrin et al⁴⁶ εντόπισαν ότι το μέρος της πρωτεΐνης που εμπλέκεται σε αυτή την αλληλεπίδραση καταλαμβάνει τα δύο τρίτα του μορίου. Συμπληρωματικά, οι Eliezer et al⁴⁷ έδειξαν ότι η συνουκλεΐνη, κατά την επαφή με τα φωσφολιπίδια, καταλαμβάνει δευτερογενή οργάνωση όμοια με αυτή της τάξης A₂ των απολιποπρωτεϊνών. Η έκκριση, η συγκέντρωση και ο μεταβολισμός της ντοπαμίνης έχουν ιδιαίτερο ρόλο στην εκδήλωση και εξέλιξη της νόσου

Πίνακας 1. Νοσήματα στα οποία εμπλέκεται η α-συνουκλεΐνη.

Νοσήματα	Παθολογία σχετική με την α-συνουκλεΐνη	Αναφορές
Νόσος Alzheimer	Σχηματισμός σωματιδίων Lewy και νευροϊνιακών μαζών	Masliah et al, 2000 ¹⁸ Lippa et al, 1999 ¹⁹ Marui et al, 2000 ²⁰ Matsubara et al, 2001 ²¹
Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση	Συσώρευση νευρογλοιακών κυττάρων στη σπονδυλική στήλη	Mezey et al, 1998 ¹²
Άνοια με σχηματισμό σωματιδίων Lewy	Σωματίδια Lewy, ωχρά σωματίδια, νευρίτες Lewy, δυστροφικοί νευρίτες	Spillantini et al, 1998 ²² Wakabayashi et al, 1999 ²³
Σύνδρομο Down	Σωματίδια Lewy	Lippa et al, 1999 ¹⁹
Νόσος Huntington	Ενδοπυρηνικές εναποθέσεις	Charles et al, 2000 ²⁴
Μυοσίτιδα με έγκλειστα σωματίδια	Κενοτοπώδη μυϊκά ινίδια	Askanas et al, 2000 ²⁵
Συγγενικό προϊόν τύπου Indiana	Συσώρευση σωματιδίων παρεμφερών με τα σωματίδια Lewy	Hardy, 1998 ²⁶
Σκλήρυνση κατά πλάκας	Κυτταροπλασματικές εναποθέσεις σε γλοιακά κύτταρα	Spillantini et al, 1998 ²² Gai et al, 1998 ²⁷ Wakabayashi et al, 1999 ²³
Νευροεκφυλισμός με συσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο, τύπος 1	Σχηματισμός σωματιδίων Lewy και σφαιροειδών στα αξόνια	Arakawa et al, 1998 ²⁸ Wakabayashi et al, 1999 ²³ Galvin et al, 2000 ²⁹ Saito et al, 2000 ³⁰
Νόσος Parkinson		Spillantini et al, 1998 ²² Wakabayashi et al, 1999 ²³ Irizarry et al, 1998 ³¹ Braak et al, 1999 ³² Galvin et al, 2000 ³³ Hurtig et al, 2000 ³⁴ Braak et al, 2001 ³⁵
Σύμπλεγμα παρκινσονικής συνδρομής και άνοιας του Guam	Σχηματισμός σωματιδίων Lewy	Yamazaki et al, 2000 ³⁶
Νόσος Pick	Σχηματισμός σωματιδίων Pick στον ιππόκαμπο	Goedert, 1999 ⁸ Galvin et al, 2000 ²⁹
Ακέραιη αυτονομική ανεπάρκεια	Σχηματισμός σωματιδίων Lewy	Kaufmann et al, 2001 ³⁷
Τραυματική εγκεφαλική βλάβη	Φλεγμονή των αξόνων	Newell et al, 1999 ³⁸

Πίνακας 2. Νοσήματα στα οποία εμπλέκεται η β-συνουκλεΐνη.

Νοσήματα	Παθολογία σχετική με τη β-συνουκλεΐνη	Αναφορές
Άνοια με σχηματισμό σωματιδίων Lewy	Σχηματισμός στον ιππόκαμπο δυστροφικών νευριτών	Galvin et al, 2000 ³³
Νόσος Parkinson	Σχηματισμός δυστροφικών νευριτών	Galvin et al, 2000 ³³

Parkinson και οι βιοχημικές οδοί που τις ρυθμίζουν και αφορούν την α-συνουκλεΐνη συμμετέχουν στην παθογένεση της νόσου.

Οι συνουκλεΐνες αλληλεπιδρούν επίσης με πολυακόρεστα λιπίδια (poly-unsaturated fatty acids, PUFA) και αυτή η επαφή προκαλεί τον ταχύ πολυμερισμό των συνουκλεϊνών, καθώς και με μέλη της ομάδας των μιτογενικώς ενεργοποιημένων πρωτεϊνικών κινασών (mitogen activated protein kinase, MAPK), των οποίων η λειτουργία έχει συνδεθεί με μια σειρά ερεθισμάτων που αφο-

ρούν στην ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση των κυττάρων.^{48,49}

3.1. Συνουκλεΐνες και ομάδα πρωτεϊνών 14-3-3

Επίσης, οι συνουκλεΐνες έχουν 40% ομοιότητα αλληλουχίας στο αμινοτελικό άκρο με τις πρωτεΐνες 14-3-3, οι οποίες εκφράζονται εκτενώς στον εγκέφαλο και μεταφέρουν πρωτεΐνες, μεταξύ των οποίων και κάποιες που συμμετέχουν στην κυτταρική επικοινωνία, όπως η φωσφολιπάση C (phospholipase C, PK_C) και οι πρωτεΐ-

Πίνακας 3. Νοσήματα στα οποία εμπλέκεται η γ-συνουκλεΐνη.

Νοσήματα	Παθολογία νόσου που σχετίζεται με τη γ-συνουκλεΐνη	Αναφορές
Καρκίνος μαστού	Υπερέκφραση πρωτεΐνης	Ji et al, 1997 ³⁹ Ninkina et al, 1999 ⁴⁰
Καρκίνος ωοθηκών και προνεοπλασματικές βλάβες ωοθηκών	Υπερέκφραση πρωτεΐνης	Bruening et al, 2000 ⁴¹
Άνοια με σχηματισμό σωματιδίων Lewy	Σχηματισμός αξονικών, σφαιροειδών εναποθέσεων στην οδοντωτή έλικα του εγκεφάλου	Galvin et al, 2000 ³³
Νόσος Parkinson	Σχηματισμός αξονικών, σφαιροειδών εναποθέσεων στην οδοντωτή έλικα του εγκεφάλου	Galvin et al, 2000 ³³
Νευροεκφυλισμός με συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο, τύπος 1	Σχηματισμός αξονικών, σφαιροειδών εναποθέσεων στην οδοντωτή έλικα του εγκεφάλου	Galvin et al, 2000 ²⁹

νες BAD, ERK και Raf-1,^{50,51} και ρυθμίζουν την εξωκυττάρωση, την απόπτωση και τη διάβαση του κυτταρικού κύκλου. Η α-συνουκλεΐνη αλληλεπιδρά με τις ίδιες πρωτεΐνες και σχηματίζει σύμπλοκα με μη λειτουργικά/δύσμορφα πρωτεϊνικά μόρια, αμβλύνοντας πιθανές τοξικές τους συνέπειες.^{52,53} Οι πρωτεΐνες 14-3-3 ελέγχουν επίσης τη λειτουργία του ενζύμου υδροξυλάση της τυροσίνης για τη σύνθεση της ντοπαμίνης. Οι Perez et al (2002)⁵⁴ πρότειναν ότι η α-συνουκλεΐνη και μια πρωτεΐνη 14-3-3 βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία για τη ρύθμιση της λειτουργίας του ενζύμου. Κάτω από παθολογικές συνθήκες, η επίδραση της α-συνουκλεΐνης στο ένζυμο πιθανώς περιορίζεται, η υδροξυλάση της τυροσίνης δρα ανεξέλεγκτα και υπερπαράγεται ντοπαμίνη, ο καταβολισμός της οποίας συσσωρεύει τοξικά υποπροϊόντα (ελεύθερες ρίζες), που προκαλούν οξειδωτικό stress και αλλοιώσεις των κυττάρων. Στη νόσο Alzheimer, η α-συνουκλεΐνη συναντάται ως η μη-αμυλοειδής β-πρόδρομη πρωτεΐνη (non-amyloid β-component precursor, NACP), συστατικό των αμυλοειδών πρωτεϊνικών πλακών που παρατηρούνται στη νόσο.¹⁸⁻²¹

4. ΣΥΝΟΥΚΛΕΪΝΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Οι συνουκλεΐνες εμπλέκονται σε μια σειρά πολύπλοκων και σοβαρών νευροπαθειών και άλλων νοσημάτων και συνουκλεϊνοπάθειες έχουν ονομαστεί μια σειρά νευροεκφυλιστικών παθήσεων, που έχουν κοινό χαρακτηριστικό τις εναποθέσεις μη διαλυτής α-συνουκλεΐνης επιλεκτικά σε ευπαθείς ομάδες νευρικών και γλοιακών κυττάρων. Οι εναποθέσεις φέρεται να εμποδίζουν τη μετακίνηση των οργανιδίων και άλλων παραγόντων στο κυτταρόπλασμα, με αποτέλεσμα την επιβράδυνση/αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και τελικά το θάνατο του κυττάρου.

Την ομάδα αυτή συνιστούν η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η άνοια με σωματίδια Lewy (Lewy body dementia), η νόσος Pick, η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση, ο νευροεκφυλισμός με συσσώρευση σιδήρου (τύπου 1) και η τραυματική εγκεφαλική βλάβη (πίν. 1).

4.1. α-συνουκλεΐνη και νόσος του Parkinson

Η νόσος του Parkinson αποτελεί ένα από τα πλέον διαδεδομένα νοσήματα του νευρικού συστήματος, προσβάλλοντας ποσοστό >2% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών.⁵⁵ Η συχνότητά της ανέρχεται σε 4,5–21 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμό ανά έτος. Χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη εναποθέσεων των σωματιδίων Lewy (Lewy bodies) στη μέλαινα ουσία και τον εκφυλισμό και την απώλεια νευρικών κυττάρων στην περιοχή της μέλαινας ουσίας *pars compacta* του εγκεφάλου των ασθενών. Τα σωματίδια Lewy περιέχουν α-συνουκλεΐνη και είναι χαρακτηριστικά, αλλά όχι παθολογικά, της ιδιοπαθούς μορφής της νόσου, καθώς απαντώνται και σε άλλα νοσήματα. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι κυρίως τρόμος των εν ηρεμία μυών, βραδύτητα εκουσίων κινήσεων, ακουσίως επιταχυνόμενο βάδισμα, ιδιόμορφη στάση και μυϊκή αδυναμία. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια που να πιστοποιούν απολύτως την ύπαρξη της νόσου πριν από τη διάγνωσή της, καθώς η ιδιαιτερότητα και η ευαισθησία των σημείων και συμπτωμάτων της δεν έχουν ακόμα επακριβώς αξιολογηθεί.

Της εκδήλωσης των συμπτωμάτων προηγείται πολυετής ασυμπτωματική απώλεια νευρικών κυττάρων και κατά την έναρξη της νόσου περίπου το 80% των νευρικών κυττάρων στις προσβληθείσες περιοχές του εγκεφάλου έχουν καταστραφεί, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της ντοπαμίνης, τις αλλοιώσεις στα νευρικά γάγγλια και τα κινητικά συμπτώματα.

Η ενεργός συμμετοχή της α-συνουκλεΐνης στην παθογένεση της νόσου του Parkinson, εκτός από τα στοιχεία που παρατέθηκαν παραπάνω σχετικά με τις βιοχημικές οδούς στις οποίες συμμετέχει και που εμπλέκονται στη νόσο, κατοχυρώθηκε με δύο μεταλλάξεις στο γονίδιο της (Ala30Pro και Ala53Thr), οι οποίες βρέθηκαν ξεχωριστά σε μια μεγάλη ιταλική, μια γερμανική και κάποιες ελληνικές, μη συσχετιζόμενες οικογένειες με οικογενή μορφή της νόσου,⁴³ στην οποία η νόσος εκδηλώνεται με επικρατούσα αυτοσωμική κληρονομικότητα. Στις μορφές αυτές του συνδρόμου, η μεταλλαγμένη α-συνουκλεΐνη αποτελεί το βασικό συστατικό των σωματιδίων Lewy στη μέλαινα ουσία. Οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις φαίνεται ότι επηρεάζουν σημαντικά την έμφυτη ικανότητα της α-συνουκλεΐνης για πολυμερισμό.⁹ Άλλοι πολυμορφισμοί της α ή των υπολοίπων συνουκλεϊνών δεν έχουν μέχρι τώρα ενοχοποιηθεί για κληρονομικές μορφές της νόσου.

Με αφετηρία το παραπάνω γεγονός, οι Saha et al⁵⁶ έδειξαν ότι η υπερέκφραση της α-συνουκλεΐνης στην κανονική αλλά και μεταλλαγμένη μορφή της (Ala53Thr ή Ala30Pro) προκαλεί το θάνατο των νευρικών κυττάρων στα οζώδη και αισθητικά γάγγλια κυτταρικών σειρών. Ο κυτταρικός θάνατος είναι αποπτωτικός και έτσι μόρια που συμμετέχουν σε αυτόν το μηχανισμό (Bcl-XL) μεγεθύνουν το αποτέλεσμα της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης, ενώ κάποια άλλα μόρια που δρουν ανασταλτικά (Bad, Bax) μειώνουν το αποτέλεσμα της δράσης της. Παρόμοιες έρευνες σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από τον ιππόκαμπο (H19-7) και πρωτογενή νευρικά κύτταρα του φλοιού του εγκεφάλου έδειξαν ότι η α-συνουκλεΐνη ενεργοποιεί τον αποπτωτικό μηχανισμό των κυττάρων και προκαλεί το σχηματισμό σωματιδίων Lewy στο κυτταρόπλασμα.^{15,22}

Επίσης, η υπερέκφραση της α-συνουκλεΐνης προκαλεί την εμφάνιση των κύριων βιοχημικών εκδηλώσεων του παρκινσονικού συνδρόμου, όχι μόνο στις κυτταρικές σειρές, αλλά και σε εργαστηριακά πειραματόζωα (*Drosophila*, C57 6J/B επίμυες) που χρησιμεύουν ως μοντέλα του νοσήματος.^{18,57,58} Έτσι, οι συγκεκριμένοι οργανισμοί, όταν βρεθούν κάτω από συνθήκες παρόμοιες με αυτές που επικρατούν στη νόσο του Parkinson (π.χ. υπερέκφραση της α-συνουκλεΐνης), εμφανίζουν τις κύριες παθογενετικές εκδηλώσεις της νόσου, με σχηματισμό σωματιδίων Lewy, εναποθέσεις α-συνουκλεΐνης και απώλεια ντοπαμινεργών κυττάρων.

Τα παραπάνω αποτελούν τα πλέον σημαντικά στοιχεία για τη συσχέτιση της α-συνουκλεΐνης με τη νόσο του Parkinson. Αντικατοπτρίζουν την προσπάθεια πολ-

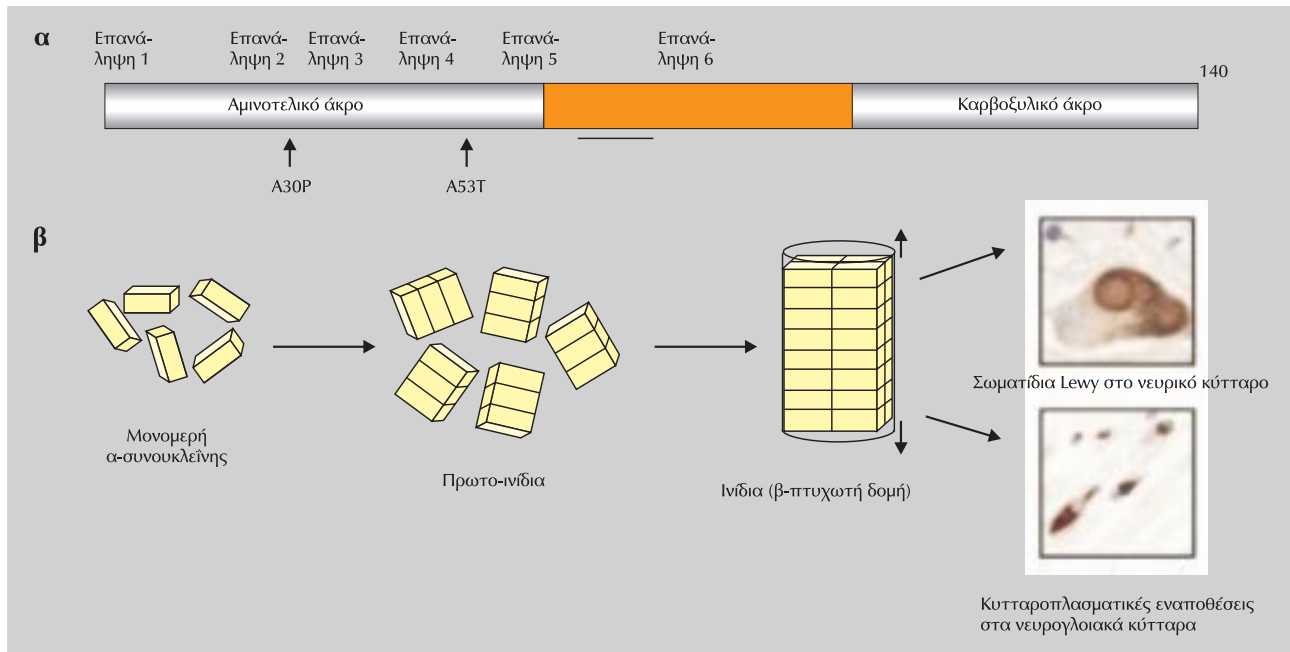
λών ερευνητικών ομάδων να εντοπίσουν το ρόλο της πρωτεΐνης και να αποσαφηνίσουν τους παθογενετικούς μηχανισμούς τους οποίους ενεργοποιεί. Η νόσος του Parkinson, όμως, δεν αποτελεί ένα νόσημα που εκδηλώνεται μόνο λόγω γενετικών παραγόντων, γι' αυτό άλλωστε και η οικογενής μορφή της, που προκαλείται από το μεταλλαγμένο γονίδιο της α-συνουκλεΐνης, δεν αποτελεί παρά μόνο ένα μικρό ποσοστό στη συχνότητα της νόσου.⁵⁹

Περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την εμφάνιση και την πρόοδο της νόσου. Τα περισσότερα ευρήματα αφορούν στη χημική ουσία ροτενόνη (rotenone), που αποτελεί ένα φυσικό αναστολέα του μιτοχονδριακού συμπλέγματος 1 και χρησιμοποιείται εκτενώς ως συστατικό οικιακών μικροβιοκτόνων. Χρονία επαφή εργαστηριακών αρουραίων με την ουσία αυτή προκαλεί την εκδήλωση ιστολογικών και άλλων βιοχημικών και κλινικών σημείων και συμπτωμάτων του παρκινσονικού συνδρόμου,⁶⁰ ενώ βρέθηκε ότι και κάποια άλλα μικροβιοκτόνα (DDC, dieldrin, paraquat) ενεργοποιούν τη δημιουργία εναποθέσεων α-συνουκλεΐνης.⁹ Μεγάλες συγκεντρώσεις σιδήρου, χαλκού ή κυτοχρώματος c επίσης ενισχύουν τον πολυμερισμό της α-συνουκλεΐνης.^{53,61}

Η έρευνα στην παθογένεια του παρκινσονικού συνδρόμου υπέδειξε και άλλους παράγοντες που εμπλέκονται στη συσσώρευση των σωματιδίων Lewy. Πρόκειται για ορισμένους μοριακούς και βιοχημικούς μηχανισμούς, που αν και ο φυσιολογικός τους ρόλος είναι απαραίτητος για τη λειτουργία του κυττάρου, αλλοιώσεις τους οδηγούν στη δημιουργία τοξικών προϊόντων μεταβολισμού (ελεύθερες ρίζες) που επιφέρουν βλάβες στα κύτταρα, οδηγώντας μεταξύ άλλων και στη συσσώρευση των σωματιδίων Lewy (εικ. 1).

Συγκεκριμένα, το κυτόχρωμα c, το οποίο μεταφέρει ηλεκτρόνια στα μιτοχόνδρια και μεσολαβεί στην ενεργοποίηση του μηχανισμού απόπτωσης, όταν βρεθεί σε συνθήκες όξινου περιβάλλοντος συσσωρεύεται σε άμορφες μάζες και το ίδιο γίνεται με την α-συνουκλεΐνη.⁶¹ Αν και δεν εντοπίστηκε μια άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ τους, ανοσοκυτταροχημικές αναλύσεις δείχνουν ότι οι δύο πρωτεΐνες εντοπίζονται στα ίδια σωματίδια. Αντίξινες ουσίες αποτρέπουν τη συσσώρευση αυτών των πρωτεϊνικών μαζών.

Αναφορικά με την ουμπικουινοποίηση (ubiquitination), που συντελείται στα μιτοχόνδρια και αφορά στον ενδοκυτταρικό καταβολισμό των πρωτεϊνών, η πρωτεΐνη παρκίν (parkin), η οποία σ' αυτόν το μηχανισμό λειτουργεί ως λιγάση (E3), εμπλέκεται στην παθολογία της νόσου του Parkinson.⁶³ Μεταλλάξεις στο γονίδιο της έχουν



Εικόνα 1. Δομή της α-συνουκλεΐνης (α) και μοντέλο του τρόπου πολυμερισμού της (β). Αναφέρονται τα σημεία των μεταλλάξεων που εμπλέκονται στην οικογενή μορφή της νόσου. (Σχήμα προσαρμοσμένο από τους Giasson & Lee, *Neuron*, 2001).⁶²

ενοχοποιηθεί για μια μορφή νόσου του Parkinson που αρχίζει στην παιδική/νεανική ηλικία και εμφανίζει αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα (Autosomal Recessive Parkinson's Disease, ARPD)^{26,64} και, συνεπώς, υποδεικνύουν ένα σημαντικό ρόλο της συμπικουνοποίησης στην αιτιολογία του παρκινσονικού συνδρόμου. Με μια σειρά πειραμάτων, οι Shimura et al⁶⁵ εντόπισαν αλληλεπίδραση της α-συνουκλεΐνης με την παρκίνη (εικ. 2). Η παρκίνη συμμετέχει στον καταβολισμό της α-συνουκλεΐνης και ειδικά μιας γλυκοσυλιωμένης μορφής της, που συναντάται σε ασθενείς με την ARPD. Αλλαγές στη λειτουργία της παρκίνης, συνεπώς, μπορεί να αναστείλουν ή, αλλιώς, να τροποποιήσουν τον καταβολισμό της συνουκλεΐνης, με αποτέλεσμα τη δημιουργία εναποθέσεων.

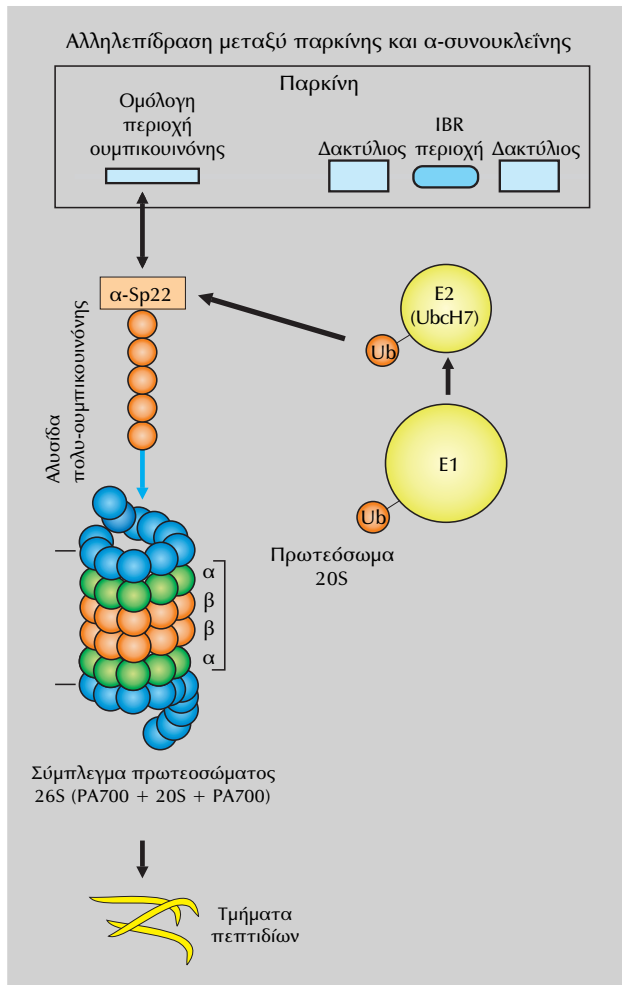
Τα παραπάνω στοιχεία αποδεικνύουν το βαθμό στον οποίο η α-συνουκλεΐνη μπορεί να επηρεάσει κυτταρικούς μηχανισμούς και να συντελέσει στην παθογένεια της νόσου του Parkinson. Η δυσκολία μέχρι στιγμής να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της (και πιθανώς επίσης και της β και της γ-συνουκλεΐνης) οφείλεται στο ότι η νόσος είναι πολυαιτιακή και εκδηλώνεται ως αποτέλεσμα περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων.

4.2. α-συνουκλεΐνη και σκλήρυνση κατά πλάκας/άνοια με σωματίδια Lewy

Όσον αφορά στις άλλες δύο γνωστές συνουκλεΐνοπάθειες, τη σκλήρυνση κατά πλάκας²⁷ και την άνοια με την ύπαρξη σωματιδίων Lewy,⁶⁶ η συσχέτιση με την α-συνουκλεΐνη περιορίζεται στον εντοπισμό της συνουκλεΐνης στις παρατηρούμενες εναποθέσεις.

Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι ένα ανοσολογικής αιτιολογίας φλεγμονώδες νόσημα, που προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα και μέσω αυτού και άλλα συστήματα. Η νόσος προκαλεί την καταστροφή του στρώματος μυελίνης στα νεύρα και χαρακτηρίζεται αρχικά από αναστρέψιμες νευρολογικές εκδηλώσεις, με χρονική απόσταση μεταξύ τους, που ακολουθούνται από προοδευτικό εκφυλισμό των νευρών. Η παθογένειά της είναι άγνωστη. Εναποθέσεις της α-συνουκλεΐνης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν βρεθεί στα ολιγοδενδροκύτταρα, με τη μορφή γλοιακών κυτταροπλασματικών εναποθέσεων.^{22,23,27}

Στην άνοια με σωματίδια Lewy έχουν βρεθεί, εκτός των σωματιδίων Lewy, δυστροφικοί και Lewy νευρίτες, καθώς και ωχρά σωματίδια που περιέχουν α-συνουκλεΐνη.^{22,23} Η νόσος είναι άγνωστης αιτιολογίας, αφορά στο



Εικόνα 2. Ρόλος της παρκίνης στο μηχανισμό ουμπικουίνωσης. Η πρωτεΐνη δρα ως σύνδεσμος μεταξύ άλλων μορίων του μηχανισμού (E2) και οδηγεί τις πρωτεΐνες στο πρωτεόσωμα για αποσύνθεση. α-Sp22 είναι μια γλυκοσυλιωμένη μορφή της α-συνουκλεΐνης, που εμφανίζεται στην APRD και αποτελεί υπόστρωμα της παρκίνης. (Σχήμα προσαρμοσμένο από τους Giasson & Lee, *Neuron* 2001).⁶²

10–20% του συνόλου των διαφόρων ειδών άνοιας και εκδηλώνεται κυρίως σε μεγάλη ηλικία. Ο γονότυπος της ApoE₄ απολιποπρωτεΐνης συναντάται σε έντονο βαθμό, όταν το νόσημα απαντάται μαζί με τη νόσο Alzheimer.

4.3. β-συνουκλεΐνη και παθολογία

Για τη β-συνουκλεΐνη δεν υπάρχουν πολλά ευρήματα, τόσο για το φυσιολογικό της ρόλο, κάτι που ισχύει και για τις α και γ, αλλά ούτε και για την ενεργό συμμετοχή της σε διάφορα νοσήματα. Παρόλ' αυτά, συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης διαπιστώνονται σε νευρολογικές παθήσεις.²⁹ Στη νόσο του Parkinson και την άνοια με σωματίδια Lewy εντοπίζονται στους δυστροφικούς νευρίτες στον

ιππόκαμπο και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, μαζί με την α-συνουκλεΐνη.²⁹ Δεν έχουν βρεθεί πολυμορφισμοί της β-συνουκλεΐνης που να ενοχοποιούνται για την εμφάνιση των συνουκλεΐνοπαθειών (πίν. 2).

4.4. γ-συνουκλεΐνη και παθολογία

Η συμμετοχή της β και της γ-συνουκλεΐνης, αν και μη ενεργός στην παθογένεια της νόσου του Parkinson, έχει διαπιστωθεί και σε άλλα νευροεκφυλιστικά νοσήματα.²⁹ Επίσης, υπάρχει σημαντική βιβλιογραφία σχετικά με την εμπλοκή της γ-συνουκλεΐνης σε κακοήθεις νεοπλασίες, κυρίως στον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών (πίν. 3).

Χαρακτηριστικό για τη γ-συνουκλεΐνη είναι ότι η πρωτεΐνη χαρακτηρίστηκε συγχρόνως από 3 διαφορετικές ομάδες, οι οποίες χρησιμοποίησαν διαφορετικό τρόπο για την απομόνωση του γονιδίου. Έτσι, μια ομάδα ονόμασε το γονίδιο ως γονίδιο για την ειδική για τον καρκίνο του μαστού πρωτεΐνη (breast cancer specific gene, BCSG),³⁹ η δεύτερη ως γονίδιο για την περιφερική, παρόμοια με συνουκλεΐνη πρωτεΐνη⁶⁷ και η τρίτη ως γ-συνουκλεΐνη.¹⁷ Στην ουσία, πρόκειται για την ίδια πρωτεΐνη, η οποία, όπως αναφέρεται και παρακάτω, παρουσιάζει μεγάλα ποσοστά έκφρασης στον καρκίνο του μαστού.

Οι περιοχές έκφρασης της γ-συνουκλεΐνης εντοπίστηκαν με ιστολογικές αναλύσεις στα κινητικά νευρώνα των οφθαλμοκινητικών και τριδυμικών κινητικών πυρήνων, καθώς και στην παρεγκεφαλίδα, το θάλαμο, τον υποθάλαμο, τον οφθαλμικό βολβό και τον ιππόκαμπο. Η πρωτεΐνη παρουσιάζει μέγιστο βαθμό έκφρασης κατά την περίοδο της ανάπτυξης των νευραξόνων.¹⁷

Σε κυτταρικές σειρές όπου υπερεκφράζεται η γ-συνουκλεΐνη προκαλείται τροποποίηση του κυτταροσκελετού. Συγκεκριμένα, παρατηρείται δραστική μείωση των 3 νευρονηματιών (NF-H, NF-M, NF-L), μέσω των ασβεστίο-εξαρτώμενων πρωτεασών, ενώ δεν επηρεάζονται άλλα μέρη του κυτταροσκελετού.

Οι Ji et al³⁹ έδειξαν ότι η γ-συνουκλεΐνη εκφράζεται σε νεοπλασματικά επιθηλιακά κύτταρα του μαστού, σε ένταση ανάλογη του βαθμού κακοήθειας, δηλαδή της επιθετικότητας του καρκίνου, ενώ δεν εκφράζεται σε υγιή ιστό ή σε καλοήθεις μορφές νεοπλασιών και εξαιτίας αυτού αρχικά είχε χαρακτηριστεί ως πρωτεϊνικός δείκτης για τον καρκίνο του μαστού. Επίσης, οι Bruening et al⁴¹ έδειξαν ότι η γ-συνουκλεΐνη εκφράζεται σε ποσοστό 20% και σε προνεοπλασματικές εναποθέσεις στις ωοθήκες.

Η συμμετοχή της γ-συνουκλεΐνης στους μηχανισμούς αύξησης και μορφολογίας των νευραξόνων και στην ακεραιότητα του σκελετού του κυττάρου, καθώς και η έκφρασή της στις επιθητικές και μεταστατικές μορφές καρκίνου, ενδέχεται να αφορούν σε κοινούς μηχανισμούς, οι οποίοι τροποποιούνται ανάλογα με τις συνθήκες και εμπλέκονται στην παθογένεια νόσων. Προκειμένου να εξακριβωθεί εάν η ύπαρξη της γ-συνουκλεΐνης προδιαθέτει στην εμφάνιση καρκίνου ή νευρολογικών παθήσεων (νόσος Alzheimer, νόσος Parkinson), ερευνήθηκαν γενετικοί πολυμορφισμοί και μεταλλάξεις στο γονίδιο της, αλλά δεν εξακριβώθηκε ένας μετρήσιμος και σταθερός παράγοντας που να δικαιολογεί μια συσχέτιση.^{39,51}

5. ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΥΝΟΥΚΛΕΪΝΩΝ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μια θεωρία που κερδίζει συνεχώς έδαφος στον τομέα της έρευνας σχετικά με τις συνουκλεΐνες, είναι ότι οι 3 πρωτεΐνες βρίσκονται σε μια δυναμική ισορροπία. Μελέτες των Rockenstein et al⁵⁶ αναφορικά με την έκφραση των πρωτεϊνών έδειξαν ότι η β-συνουκλεΐνη είναι ποσοτικά περισσότερη, ακολουθούμενη από τη γ και την α. Οι ίδιοι επιστήμονες εξέτασαν τα σχετικά ποσοστά των πρωτεϊνών στον ανώτερο κροταφικό φλοιό του εγκεφάλου, μια περιοχή που προσβάλλεται ιδιαίτερα σε ασθενείς με τη νόσο Alzheimer και την άνοια με σωματίδια Lewy, και τα συνέκριναν με τα αντίστοιχα ποσοστά υγιών ατόμων. Διαπίστωσαν ότι, στην περίπτωση της νόσου Alzheimer, τα ποσοστά της β-συνουκλεΐνης μειώθηκαν, της γ αυξήθηκαν, ενώ της α παρέμειναν σταθερά. Στην άνοια με σωματίδια Lewy, η γ-συνουκλεΐνη παρέμεινε σταθερή, η α αυξήθηκε και η β μειώθηκε. Έρευνες επίσης δείχνουν ότι η συντονισμένη έκφραση των α και β-συνουκλεϊνών παίζει ρόλο και κατά τη διαφοροποίηση των αιμοπεταλίων.

Σε άλλες εργασίες διαπιστώθηκε ότι ενώ οι 3 συνουκλεΐνες έχουν τις ίδιες βιοφυσικές ιδιότητες, η α είναι φυσικά περισσότερο επιρρεπής στον ινιδισμό σε σχέση με τις άλλες δύο⁵⁸ και –ακόμη περισσότερο ενδιαφέρον– ότι η β και η γ μπορούν να αποτρέψουν το σχηματισμό ινιδίων της α-συνουκλεΐνης. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι πλήρης αποτροπή σχηματισμού ινιδίων μπορεί να επιτευχθεί σε μοριακή συγκέντρωση 4:1 της β ως προς την α-συνουκλεΐνη, χωρίς η β να ενσωματώνεται στα σχηματιζόμενα ινίδια. Σε *in vivo* συνθήκες, οι Hashimoto et al⁶¹ έδειξαν ότι η β-συνουκλεΐνη μπορεί

να αποτρέψει τον ινιδισμό της α-συνουκλεΐνης στον εγκέφαλο διαγενετικών ποτικιών, καθώς και σε μη νευρικές κυτταρικές σειρές που εκφράζουν την α-συνουκλεΐνη. Με βάση τα παραπάνω, παθήσεις όπως η νόσος του Parkinson μπορούν να θεωρηθούν ως πολυαιτιακές και ο πολυμερισμός της α-συνουκλεΐνης ως το κοινό σύμπτωμα της επίδρασης ενδογενών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Τα σχετικά επίπεδα της β και γ-συνουκλεΐνης ενδέχεται να είναι οι ενδογενείς παράγοντες. Οι Uversky et al⁵⁸ εικάζουν ότι η β και η γ-συνουκλεΐνη μπορεί να σταθεροποιούν έναν ενδιάμεσο σχηματισμό της α-συνουκλεΐνης, που οδηγεί σε άμορφους αντί για ινώδεις σχηματισμούς· κάτω από παθολογικές συνθήκες αυτή η ισορροπία διαταράσσεται και παράγονται ινίδια. Καθώς αυτή η θεωρία δεν στηρίζεται σε επιστημονικά ευρήματα ούτε έχει βρεθεί ποιο είναι το τοξικό είδος που προκαλεί το θάνατο των νευρικών κυττάρων, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η τοξικότητα να προέρχεται από αυτόν τον ενδιάμεσο σχηματισμό, που σταθεροποιείται από τις β και τις γ-συνουκλεΐνες. Κάτι τέτοιο σημαίνει ότι τα υψηλά ποσοστά της β και γ-συνουκλεΐνης αποτελούν παθογόνο παράγοντα.

Τα παραπάνω στοιχεία δίνουν μια εικόνα για το είδος των ερευνών που διεξάγονται στον τομέα της μοριακής νευροεπιστήμης όσον αφορά στις συνουκλεΐνες και παραθέτει τα κυριότερα μέχρι τώρα επιτεύγματά τους. Η κατανόηση των βιοχημικών οδών και της γενετικής επίδρασης στην εμφάνιση και εξέλιξη των νευροεκφυλιστικών νόσων έχει πρωτεύοντα ρόλο στην προσπάθεια πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας αυτών των παθήσεων. Η λειτουργία των συνουκλεϊνών πρωτεϊνών και η συμμετοχή τους στις παθογόνες διαδικασίες, όπως έχει υποδείξει η έρευνα σε πειραματικά μοντέλα νοσημάτων σε διαγενετικούς οργανισμούς,^{18,24,56,57,68} αποτελεί βασικό κομμάτι της παθοφυσιολογίας και η προσπάθεια κατανόησης του ρόλου τους ορίζεται από την ανάγκη εύρεσης νέων θεραπευτικών οδών για παθήσεις που προσβάλλουν μεγάλο μέρος του πληθυσμού των δυτικών κοινωνιών

Η μελέτη των συνουκλεϊνών αναμένεται να διαδραματίσει πολύ σημαντικό ρόλο, καθώς το πλήθος των νοσημάτων στα οποία εμπλέκονται και τα στοιχεία για τη συντονισμένη έκφραση των τριών μελών της οικογένειας υποδηλώνουν μια ευρύτερη συμμετοχή τους στη φυσιολογία του κυττάρου. Η αποσαφήνιση αυτών των μηχανισμών αποτελεί στόχο και μέσο για την κατανόηση της παθογένεσης των νοσημάτων όπου εμπλέκονται.

ABSTRACT

Synucleins: New prospects in the diseases of the nervous systemK. PAPACHRONI,¹ A. PAPADIMITRIOU,² A. KALOFOUTIS¹¹*Department of Biological Chemistry, University of Athens, Medical School,*²*Department of Neurology, University of Larissa, Medical School, Larissa, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(6):643-653*

Research in the molecular neuroscience field in the last years has revealed a family of proteins called synucleins, present in abundance in the nervous system. Synucleins are small, heat-stable and soluble proteins with a characteristic hydrophobic stretch of 5 to 6 highly conserved, imperfect repeats within the N-terminal. The developmental expression pattern of α and β -synucleins is similar to that of synaptobrevin and synaptophysin, two synaptic proteins with an established and well-characterised role in the physiology of the nervous system and in the development and maturation of synapses in the brain. Regarding the physiological function of synucleins there is substantial evidence that they are involved in the development of the synapses in the brain, in the recycling of the neuro-transmitters (NTs) vesicles, and the regulation of the relative concentrations of the NTs in the synapses, as well as in the mechanisms of cellular communication. However there is no unified and well-characterised model that describes the physiological function of synucleins and their specific role in the physiology of the cell. The various findings come from studies that have examined the proteins under different experimental conditions and thus they are sometimes contradictory. Although the physiological function of synucleins remains elusive, an abundance of studies has examined the relationship of these proteins with a range of neurological and other diseases, especially neurodegenerative diseases and cancer. A group of neuro-disorders has been named synucleinopathies, as they are characterised by proteinaceous inclusions in the brains of the patients whose main constituent is α -synuclein. This group includes Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis. This review provides an account of the knowledge about the physiological function of synucleins and describes their implication with pathological conditions, giving specific emphasis on Parkinson's disease.

Key words: Alzheimer's disease, Multiple sclerosis, Parkinson's disease, Proteins 14-3-3, Synucleins α , β , γ

Βιβλιογραφία

1. SURGUCHOV A, SURGUCHEVA I, SOLESSIO E, BAEHR W. Synoretin—a new protein belonging to the synuclein family. *Mol Cell Neurosci* 1999, 13:95–103
2. GEORGE JM, JIN H, WOODS WS, CLAYTON DF. Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch. *Neuron* 1995, 15:361–372
3. MAROTEAUX L, CAMPANELLI JT, SCHELLER RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci* 1988, 8:2804–2814
4. CHEN X, DE SILVO HA, PETENATI NJ, HAO PN, ST-GEORGE-HYSLOP P, ROSES AD ET AL. The human NACP/alpha synuclein gene: chromosome assignment to 4q213-q32 and TaqI/FLP analysis. *Genomics* 1995, 26:425–427
5. LAVEDAN C, LEROY E, TORRES R, DEHEJIA A, DUHRA A, BUCHHOLTZ A ET AL. Genomic organisation and expression of the human beta synuclein gene *SNCB*. *Genomics* 1998, 54:173–175
6. NINKINA N, ALIMOVA-KOST MN, PATERSON JWE, DELAWAY L, COHEN BB, IMREH S ET AL. Organization expression and polymorphism of the human persyn gene. *Hum Mol Genet* 1998, 7:1417–1424
7. JAKES R, SPILLANTINI MG, GOEDERT M. Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett* 1994, 345:27–32
8. GOEDERT M. Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases: tauopathies and alpha-synucleinopathies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999, 354:1101–1118
9. UVERSKY VN, LI J, SOUILLAC P, MILLETT IS, DONIACH S, JAKES R ET AL. Biophysical properties of the synucleins and their propensities to fibrillate. *J Biol Chem* 2002, 277:11970–11978
10. Gamma synuclein gene/amino acid information: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=nucleotide&list_uids=4507112&dopt=GenBank
11. HASHIMOTO M, YASHIMOTO M, SISK A, HSU LJ, SUNDSMO M, KITTEL A ET AL. NACP, a synaptic protein involved in AD is differentially regulated during mega caryocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 237:611–616
12. MEZEY E, GEHAJIA A, HARTA G, PAPP MI, POLYMERPOULOS MH, BROWNSTEIN MJ. Alpha synuclein in neurodegenerative disorders: murderer or accomplice. *Nat Med* 1998, 4:755–757

13. GIASSON BI, DUDA JE, FORMAN MS, LEE VMY, TROJANOWSKI JQ. Prominent perikaryal expression of alpha- and beta-synucleins in neurons of dorsal root ganglion and in medullary neurons. *Exp Neurol* 2001, 172:354–362
14. HEPP R, LANGLEY K. SNAREs during development. *Cell Tissue Res* 2001, 305:247–253
15. PAPA M, BUNDMAN MC, GREENBERGER V, SEGAL M. Morphological analysis of dendritic spine development in primary cultures of hippocampal neurons. *J Neurosci* 1995, 15:151–211
16. GALVIN JE, SCHUCH TM, LEE VM, TROJANOWSKI JQ. Differential expression and distribution of α , β , γ synuclein in the developing human substantia nigra. *Exp Neurol* 2001, 168:347–355
17. BUCHMAN VL, HUNTER HJA, PINON LGP, THOMPSON J, PRIVALOVA EM, NINKINA NN ET AL. Persyn, a member of the synuclein family, has a distinct pattern of expression in the developing nervous system. *J Neurosci* 1998, 18:9335–9341
18. MASLIAH E, ROCKENSTEIN E, VEINBERGS I, MALLORY M, HASHIMOTO M, TAKEDA A ET AL. Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. *Science* 2000, 287:1265–1269
19. LIPPA CF, SCHMIDT ML, LEE VM, TROJANOWSKI JQ. Antibodies to alpha-synuclein detect Lewy bodies in many Down's syndrome brains with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999, 45:353–357
20. MARUI W, ISEKI E, UEDA K, KOSAKA K. Occurrence of human alpha-synuclein immunoreactive neurons with neurofibrillary tangle formation in the limbic areas of patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2000, 174:81–84
21. MATSUBARA M, YAMAGATA H, KAMINO K, NOMURA T, KOHARA K, KONDO I ET AL. Genetic association between Alzheimer's disease and the alpha-synuclein gene. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001, 12:106–109
22. SUNG JY, KIM J, PAIK SR, PARK JH, AHN YS, CHUNG KC. Induction of neuronal cell death by rab5a-dependent endocytosis of alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2001, 276:27441–27448
23. YAMAZAKI M, ARAI Y, BABA M, IWATSUBO T, MORI O, KATAYAMA Y ET AL. Alpha-synuclein inclusions in amygdala in the brains of patients with parkinsonism-dementia complex of Guam. *J Neurol Sci* 2000, 59:585–591
24. CHARLES V, MEZEH E, REDDY PH, DEHEJIA A, YOUNG TA, POLYMERPOULOS MH ET AL. Alpha-synuclein reactivity of huntington polyglutamine aggregates in striatum and cortex of Huntington's disease patients and transgenic mouse models. *Neurosci Lett* 2000, 289:29–32
25. ASKANAS V, ENGEL WK, ALVAREZ RB, McFERRIN J, BROCCOLINI A. Novel immunolocalization of alpha-synuclein in human muscle of inclusion-body myositis, regenerating and necrotic muscle fibers, and at neuromuscular junctions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000, 59:592–598
26. HARDY J, GWINN-HARDY K. Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science* 1998, 282:1075–1079
27. GAI WP, POWER JHT, BLUMBERGS PC, BLESSING WW. Multiple-system atrophy: a new alpha-synuclein disease? *Lancet* 1998, 352:547–548
28. ARAKAWA S, SAITO Y, MURAYAMA S, MORI H. Lewy body in neurodegeneration with brain iron accumulation type I is immunoreactive for α -synuclein. *Neurology* 1998, 51:887–889
29. GALVIN JE, GIASSON B, HURTIG HI, LEE VM, TROJANOWSKI JQ. Neurodegeneration with brain iron accumulation, type I is characterized by alpha-, beta-, and gamma-synuclein neuropathology. *Am J Pathol* 2000, 157:361–368
30. SCHMIDT A, WOLDE M, THIELE C, FEST W, KRATZIN H, PODTELEJNIKOV AV ET AL. Endophilin I mediates synaptic vesicle formation by transfer of arachidonate to lysophosphatidic acid. *Nature* 1999, 401:133–141
31. IRIZARRY MC, GROWDON W, GOMEZ-ISLA T, NEWELL K, GEORGE JM, CLAYTON DF ET AL. Nigral and cortical Lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's disease contain alpha-synuclein. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998, 46:1449–58
32. BRAAK E, SANDMANN-KEIL D, GAI WP, BRAAK E. Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry. *Neurosci Lett* 1999, 265:67–69
33. GALVIN JE, URYU K, LEE VMY, TROJANOWSKI JQ. Axon pathology in Parkinson's disease and Lewy body dementia hippocampus contains alpha-, beta- and gamma-synuclein neuropathology. *PNAS* 1996:13450–13455
34. HURTIG HI, TROJANOWSKI JQ, GALVIN J, EWBANK D, SCHMIDT ML, LEE VM ET AL. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000, 54:1916–1921
35. BRAAK E, SANDMANN-KEIL D, RUB U, GAI WP, DE VOS RA, STEUR EN ET AL. Alpha-synuclein immunopositive Parkinson's disease-related inclusion bodies in lower brain stem nuclei. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001, 101:195–201
36. Beta synuclein gene/amino acid information: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=nucleotide&list_uids=6466453&dopt=GenBank
37. KAUFMANN H, HAGUE K, PERL D. Accumulation of alpha-synuclein in autonomic nerves in pure autonomic failure. *Neurology* 2001, 56:980–981
38. NEWELL KL, BOYER P, GOMEZ-TORTOSA E, HOBBS W, HEDLEY-WHYTE ET, VONSATTEL JP ET AL. Alpha-synuclein immunoreactivity is present in axonal swellings in neuroaxonal dystrophy and acute traumatic brain injury. *J Neurol Sci* 1999, 58:1263–1268
39. JI H, LIU YE, JIA T, WANG M, LIU J, XIAO G ET AL. Identification of a breast cancer-specific gene, *BCSG1*, by direct differential cDNA sequencing. *Cancer Res* 1997, 57:759–764
40. NINKINA NN, PRIVALOVA EM, PINON LGP, DAVIES AM, BUCHMAN VL. Developmentally regulated expression of Persyn, a member of the synuclein family in skin. *Exp Cell Res* 1999, 246:308–311
41. BRUENING W, GIASSON BI, KLEIN-SZANTO AJ, LEE VMY, TROJANOWSKI JQ, GODWIN AK. Synucleins are expressed in the majority of breast and ovarian carcinomas and in preneoplastic lesions in the ovary. *Cancer* 2000, 88:2154–2163

42. COLLEY WC, SUNG TC, ROLL R, JENCO J, HAMMOND SM, ALTSHULLER Y ET AL. Phospholipase D2, a distinct phospholipase D isoform with novel regulatory properties that provokes cytoskeletal reorganization. *Curr Biol* 1997, 3:191–201
43. PRONIN AN, MORRIS AJ, SURGUCHOV A, BENOVIC JL. Synucleins are a novel class of substrates for G protein-coupled receptor kinases. *J Biol Chem* 2000, 275:26515–26552
44. JENCO JM, RAWLINGSON A, DANIELS B, MORRIS AJ. Regulation of phospholipase D2: Selective inhibition of mammalian phospholipase D isoenzymes by alpha- and beta-synucleins. *Biochemistry* 1998, 37:4901–4909
45. DAVIDSON WS, JONAS A, CLAYTON DF, GEORGE JM. Stabilization of alpha-synuclein secondary structure upon binding to synthetic membranes. *J Biol Chem* 1998, 273:9443–9449
46. PERRIN JR, WOODS SW, CLAYTON DF, GEORGE MJ. Exposure to long chain polyunsaturated fatty acids triggers rapid multimerisation of synucleins. *J Biol Chem* 2001, 276:41958–41962
47. ELIEZER D, KUTLUAY E, BUSSELL R, BROWNE G. Conformational properties of alpha-synuclein in its free and lipid-associated states. *J Mol Biol* 2001, 307:1061–1073
48. IWATA A, MARYAMA M, KANAZAWA I, NUKIVA N. α -Synuclein affects the MARK pathway and accelerates cell death. *J Biol Chem* 2001, 276:45320–45329
49. IWATA A, MIURA S, KANAZAWA I, SEWADA M, NUKIVA N. α -Synuclein forms a complex with transcription factor Elk-1. *J Neurochem* 2001, 77:239–252
50. SKOULAKIS EM, DAVIS RL. 14-3-3 proteins in neuronal development and function. *Mol Neurobiol* 1998, 16:269–284
51. OSTREROVA N, PETRUCELLI L, FARRER M, MEHTA N, CHOI P, HARDY J ET AL. α -Synuclein shares physical and functional homology with 14-3-3 proteins. *J Neurosci* 1999, 19:5782–5791
52. KIM J. Evidence that the precursor protein of non-A β component of Alzheimer's disease amyloid (NACP) has an extended structure primarily composed of random coil. *Mol Cells* 1997, 7:78–83
53. SOUZA JM, GIASSON BI, CHEN Q, LEE VM, ISCHIROPOULOS H. Dityrosine cross-linking promotes formation of stable alpha-synuclein polymers: implication of nitrative and oxidative stress in the pathogenesis of neurodegenerative synucleinopathies. *J Biol Chem* 2000, 275:18344–18349
54. PEREZ RG, WAYMIRE JC, LIN E, LIU JJ, GUO FL, ZIGMOND MJ. A role for alpha-synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. *J Neurosci* 2002, 22:3090–3099
55. WAKABAYASHI K, YOSHIMOTO M, FUKUSHIMA T, KOIDE R, HIRAKAWA Y, MORITA T ET AL. Widespread occurrence of alpha-synuclein/NACP-immunoreactive neuronal inclusions in juvenile and adult-onset Hallervorden-Spatz disease with Lewy bodies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999, 25:363–368
56. SAHA AR, NINKINA NN, HANGER DP, ANDERTON BH, DAVIES AM, BUCHMAN VL. Induction of neuronal death by alpha-synuclein. *Eur J Neurosci* 2000, 12:3073–3077
57. FEANY MB, BENDER WW. A *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Nature* 2000, 404:394–398
58. VAN DER PUTTEN H, WIEDERHOLD KH, PROBST A, BARBIERI S, MISTL C, DANNER S ET AL. Neuropathology in mice expressing human α -synuclein. *J Neurosci* 2000, 20:6021–6029
59. VAUGHAN JR, DURR A, TASSIN J, BEREZNAI B, GASSER T, BONIFATI V ET AL. The alpha-synuclein Ala53Thr mutation is not a common cause of PD: a study of 230 European cases. European consortium on genetic susceptibility in PD. *Ann Neurol* 1998, 44:270–273
60. BETARBET R, SHERER TB, MCKENZIE G, GARCIA-OSUNA M, PANOV AV, GREENAMYRE JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000, 3:1206–1301
61. HASHIMOTO M, HSU LJ, XIA Y, TAKEDA A, SISK A, SUNDSMO M ET AL. Oxidative stress induces amyloid-like aggregate formation of NACP/alpha-synuclein *in vitro*. *Neuroreport* 1991, 10:717–721
62. LEAF A, KANG JX, XIAO YF, BILLMAN GE, VOSKUYL RA. The antiarrhythmic and anticonvulsant effect of dietary N-3 fatty acids. *J Membr Biol* 1999, 172:1–11
63. GIASSON BI, LEE VMY. Parkin and the molecular pathways of Parkinson's disease. *Neuron* 2001, 31:885–888
64. MATTORI N, KIFADA T, MATSUMINE H, ASAKAWA S, YAMAMORA Y, YASHIMO H ET AL. Molecular genetic analysis of a novel parkin gene in Japanese families with autosomal recessive juvenile Parkinsonism; evidence for variable homozygous deletions in the parkin gene in affected individuals. *Ann Neurol* 1998, 44:935–941
65. SHIMURA H, SCHLOSSMACHER MG, HATTONI N, FROSCHE MP, TROCKENBACKER A, SCHNEIDER R ET AL. Ubiquitination of a new form of alpha-synuclein by parkin from human brain: implications for Parkinson's disease. *Science* 2001, 293:263–269
66. SPILLANTINI MG, CROWTHER RA, JAKES R, HASEGAWA M, GOEDERT M. Alpha-synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95:6469–6473
67. AKOPIAN AN, WOOD JN. Peripheral nervous system-specific genes identified by subtractive cDNA cloning. *J Biol Chem* 1995, 270:21264–21270
68. SAITO Y, KAWAI M, INOUE K, SASAKI R, ARAI H, NANBA E ET AL. Widespread expression of alpha-synuclein and tau immunoreactivity in Hallervorden-Spatz syndrome with protracted clinical course. *J Neurol Sci* 2000, 177:48–59

Corresponding author:

A. Kalofoutis, Department of Biological Chemistry, University of Athens, Medical School, Laboratory Buildings, 75 M. Asias street, GR-115 27 Athens, Greece