

УДК 616.8-056.7

# Полиморфный локус *SNCA-Rep1*: связь с риском болезни Паркинсона и метилированием гена *SNCA*

Е. В. Яковенко, Н. Ю. Абрамычева, Е. Ю. Федотова\*, С. Н. Иллариошкин

Научный центр неврологии, Москва, 125367 Россия

\*E-mail: ekfedotova@gmail.com

Поступила в редакцию 09.04.2020

Принята к печати 24.04.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.10956

**РЕФЕРАТ** При болезни Паркинсона в нейронах накапливается белок альфа-синуклеин, который кодируется геном *SNCA*. В этом гене обнаружены мутации, а также множество полиморфных участков, в том числе динуклеотидный микросателлит *SNCA-Rep1*. Механизмы, посредством которых определенная конфигурация *SNCA-Rep1*, возможно, способствует развитию болезни Паркинсона, до настоящего времени не уточнены. На российской популяции подтверждена связь длинных аллелей *SNCA-Rep1* с болезнью Паркинсона. Также показано, что длинные аллельные варианты *SNCA-Rep1* ассоциированы с гипометилированием CpG-сайтов в интроне 1 гена *SNCA*. Предполагается, что влияние длинных вариантов *SNCA-Rep1* реализуется именно через гипометилирование транскрипционно значимой области гена: гипометилирование обычно связано с повышением экспрессии, что, в свою очередь, способствует накоплению в цитоплазме нейронов альфа-синуклеина – основного молекулярного маркера болезни Паркинсона. Необходимы дальнейшие исследования, которые помогут связать полученные результаты с уровнем экспрессии гена *SNCA*.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** болезнь Паркинсона, метилирование ДНК, ген альфа-синуклеина, *SNCA-Rep1*.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера, затрагивающее 2% лиц старше 60 лет [1]. При БП наблюдается дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции, накопление в них альфа-синуклеина и образование внутриклеточных включений – телец Леви [2]. Клиническая картина БП представлена сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных, когнитивных и др.) [3, 4].

БП по своей этиологии можно разделить на две группы: наследственные и спорадические. Наследственные формы БП характеризуются наличием генетически детерминированной патологии (мутации в гене), связанной с развитием заболевания. Уже сейчас определено более 20 каузальных генов БП, основные из которых – *SNCA*, *PARK2* (*Parkin*), *LRRK2* и *GBA* [5]. Однако моногенные формы с различными типами наследования составляют только около 10–20% БП [6]. Остальные случаи представлены многофакторными, полигенными формами, в патогенез которых вносят вклад как генетическая

составляющая в виде предрасположенности к развитию нейродегенерации, так и различные экзогенные факторы (интоксикация гербицидами, черепно-мозговая травма, контакт с тяжелыми металлами, особенности питания, уровень загрязнения воздуха), а также физиологическое старение [7].

К настоящему моменту с помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS, genome-wide association study) обнаружено множество генов предрасположенности к развитию БП [8–10]. Эти исследования выявили локусы риска как в генах, ранее не считавшихся связанными с патогенезом БП, так и в давно известных генах предрасположенности к данному заболеванию. Среди них значительный интерес представляет ген *SNCA*, расположенный на 4-й хромосоме, поскольку он кодирует белок альфа-синуклеин. Миссенс-мутация Ala53Thr в гене *SNCA*, описанная в 1997 году в итальянской семье с аутосомно-доминантным типом наследования, была первой мутацией, обнаруженной при наследственных формах БП [11]. Среди мутаций в гене *SNCA* выделяют как дупликации и трипликации определенных участков гена, так и точечные мутации [12, 13]. При патоморфологическом исследовании областей головного мозга пациентов с мультипликациями

в *SNCA* обнаружено повышение экспрессии альфа-синуклеина, что может свидетельствовать о прямой связи между дозой гена и уровнем его экспрессии [14, 15]. Сверхэкспрессия альфа-синуклеина обнаружена также в образцах головного мозга пациентов со спорадической формой БП. Таким образом, полученные данные указывают на универсальную роль повышенной экспрессии альфа-синуклеина в патогенезе большинства форм БП [16].

Помимо мутаций в *SNCA*, приводящих к наследственным формам БП, в гене альфа-синуклеина обнаружено множество полиморфизмов, повышающих предрасположенность к спорадической форме БП. Среди них можно выделить ряд однонуклеотидных полиморфизмов, находящихся в основном на 3'-конце гена *SNCA*, а также полиморфный локус *SNCA-Rep1* в 5'-концевой области *SNCA* [17]. Локус *SNCA-Rep1*, расположенный примерно за 10 т.п.н. до старта транскрипции, представляет собой полиморфный микросателлит с различным числом динуклеотидных повторов. Впервые этот полиморфизм, состоящий из динуклеотидных повторов (TC)x(TT)1(TC)y(TA)z(CA)w, число которых варьирует от 8 до 13, был описан Xia и соавт. в 1996 году [18]. В зависимости от количества повторов выделяют шесть аллелей гена *SNCA*. Короткие аллели (с меньшим количеством повторов) считаются протективными, в то время как более длинные аллели могут увеличивать риск развития БП [19, 20]. Однако, несмотря на прогресс в обнаружении полиморфизмов, ассоциированных с предрасположенностью к БП, многие механизмы их влияния на развитие заболевания до сих пор остаются нераскрытыми.

В последние годы важная роль в развитии разных многофакторных заболеваний (в основном онкологических, как наиболее изученных) отводится эпигенетическим механизмам, регулируют уровень экспрессии генов в различных системах организма без изменения собственно нуклеотидной последовательности ДНК. Основными эпигенетическими механизмами являются метилирование генов, модификации гистонов и экспрессия некодирующих РНК [21]. Эпигеном неразрывно связан с факторами окружающей среды, в отличие от генома он может изменяться в течение жизни под воздействием изменения образа жизни, питания, сопутствующей патологии [22, 23].

Эпигенетические механизмы, связанные с патогенезом БП, стали изучать относительно недавно. Изучали, главным образом, метилирование ДНК – процесс, при котором к цитозину в составе CpG-динуклеотида (CpG-сайт) присоединяется метильная группа. CpG-сайты часто концентрируются в транскрипционно значимых областях гена (промоторные и регуляторные области), образуя так назы-

ваемые CpG-островки (CpG-богатые области). CpG-островки содержатся в промоторных областях 60% генов, кодирующих белки. CpG-островки преимущественно неметилированы, в то время как на уровне полного генома метилировано до 70–80% всех CpG-сайтов. Установлено, что гиперметилирование CpG-сайтов нарушает связывание этих областей с ДНК-полимеразами и транскрипционными факторами, угнетая экспрессию гена, и, наоборот, гипометилирование обычно ассоциировано с повышенной транскрипцией соответствующей мРНК и экспрессией гена [21]. CpG-островки находятся в промоторной области и интроне 1 гена *SNCA*. Учитывая, что экзон 1 гена альфа-синуклеина является нетранскрибируемым, транскрипция начинается с экзона 2, расположенного сразу за интроном 1, предположили, что уровень метилирования именно этих областей может влиять на транскрипцию, уровень экспрессии альфа-синуклеина и, возможно, риск развития спорадической формы БП [24].

Нами изучено влияние длины полиморфного локуса *SNCA-Rep1* на риск развития БП, а также на уровень метилирования CpG-сайтов в гене *SNCA*.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В исследование ассоциации длины полиморфного локуса *SNCA-Rep1* с риском развития БП вошли 460 пациентов (212 мужчин и 248 женщин). Средний возраст пациентов составил  $55.1 \pm 13.5$  лет, средний возраст к моменту начала заболевания –  $49.9 \pm 12.5$  лет, средняя длительность –  $5.5 \pm 4.3$  лет; все пациенты были на II и III стадиях болезни по функциональной шкале Хен-Яра (средняя –  $2.3 \pm 0.4$ ). Все включенные в исследование пациенты получали противопаркинсоническую терапию (как правило, двумя и более препаратами), при этом более 80% больных принимали дофаминергическую терапию (агонисты дофаминовых рецепторов и/или препараты леводопы). Диагноз «болезнь Паркинсона» выставляли согласно критериям Международного общества по изучению болезни Паркинсона и расстройствам движений. Группа контроля, сопоставимая по полу и возрасту, состояла из 460 здоровых лиц.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США). Генотипирование динуклеотидных повторов проводили методом фрагментного анализа на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems/ABI). Амплификацию фрагментов ДНК, содержащих тандемные повторы, проводили с помощью праймеров: прямого (5'-(Fam) CCTGGCATAATTTGATTGCAA-3') и обратного (5'-GACTGGCCCAAGATTAACCA-3'). Полученные

результаты обрабатывали при помощи программного обеспечения GeneMapper (v. 4.0 Applied Biosystems).

В исследование ассоциации длины полиморфного локуса *SNCA*-Rep1 и уровня метилирования промотора и интрона 1 гена *SNCA* вошли 44 пациента с БП, отобранных случайным образом из основной группы (18 мужчин, 26 женщин, средний возраст  $58.2 \pm 9.7$  лет, начало заболевания –  $50.5 \pm 10.9$  лет) и 20 сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц в качестве группы контроля.

В работе проведен анализ уровня метилирования шести CpG-сайтов в промоторной области гена *SNCA* (CpG-сайты с 4–9, нумерация от начала промоторной области) и 22 CpG-сайта на 3'-конце интрона 1 (CpG-сайты с 27–48, нумерация от начала интрона 1). Паттерн метилирования определяли методом прямого секвенирования соответствующих участков ДНК после бисульфитной конверсии с помощью набора EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research, США). Результаты визуализировали с помощью программного обеспечения Sequencing Analysis Software (v. 5.2 Applied Biosystems). Степень метилирования рассчитывали путем анализа первичных результатов секвенирования по Сэнгеру. При этом процент метилирования каждого конкретного CpG-сайта в каждом образце ДНК рассчитывали по отношению высоты пика С (пик электрофореграммы, положение которого соответствует анализируемому CpG-сайту, указывающий на наличие метилированного цитозина)

относительно суммарной высоты пиков С + Т данного положения (метилированный и неметилированный цитозин).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10 (Statsoft Russia). Аллельные варианты сравнивали с помощью критерия хи-квадрат (многопольная таблица сопряженности), при множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони. Связь между длиной полиморфизма и уровнем метилирования оценивали с помощью множественной линейной регрессии. Критический уровень значимости принимали равным 0.05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В работе исследован полиморфный микросателлит, локализованный в промоторной области гена альфа-синуклеина, – *SNCA*-Rep1. Матрицы генотипов группы БП и контрольной группы представлены в табл. 1. Фрагментный анализ показал, что наиболее частым аллелем в группе БП и в контрольной группе является Rep1-261 (66.4 и 66.2% соответственно).

Условное разделение аллельных вариантов на короткие (*SNCA*-Rep1-255, -257 и -259), промежуточный (*SNCA*-Rep1-261) и длинные (*SNCA*-Rep1-263 и -265) показало, что длинные аллели при БП встречаются чаще, чем короткие. Распределение частоты встречаемости аллелей в подгруппах представлено в табл. 2.

**Таблица 1.** Матрица генотипов в группе БП и в контрольной группе по аллельным вариантам полиморфизма *SNCA*-Rep1

	Группа БП (n = 460)						Контрольная группа (n = 460)					
	255	257	259	261	263	265	255	257	259	261	263	265
255	0						0					
257	0	0					0	0				
259	0	0	37				0	0	36			
261	0	2	148	209			1	2	184	193		
263	0	0	18	41	3		0	0	8	33	0	
265	0	0	0	2	0	0	0	0	0	3	0	0

**Таблица 2.** Частота встречаемости подгрупп аллелей полиморфизма *SNCA*-Rep1

Аллельные варианты	Число аллелей, %		p
	болезнь Паркинсона	контрольная группа	
1. Короткие: <i>SNCA</i> -Rep1-255, -257, -259	242 (26.3%)	267 (29.0%)	$p_{1,2,3} = 0.049^*$ $p_{1,2} = 0.34$ $p_{2,3} = 0.038$ $p_{1,3} = 0.014^{\#}$
2. Промежуточный: <i>SNCA</i> -Rep1-261	611 (66.4%)	609 (66.2%)	
3. Длинные: <i>SNCA</i> -Rep1-263, -265	67 (7.3%)	44 (4.8%)	

Примечание. Результаты представлены в виде абсолютного числа аллелей, в скобках – процент к общему числу в группе. \* –  $p < 0.05$ . # – значимые с поправкой Бонферрони.

Таблица 3. Взаимосвязь метилирования CpG-сайтов и длины полиморфных аллелей SNCA-Rep1 у пациентов с БП

Сайт	β-коэффициент		p
	первый аллель SNCA-Rep1	второй аллель SNCA-Rep1	
CpG-38	-0.523***	-0.164	0.00004#
CpG-41	-0.463**	-0.202	0.0001#
CpG-42	-0.384*	-0.331*	0.00005#
CpG-44	-0.542***	-0.163	0.00002#

Примечание. Первый аллель SNCA-Rep1 – аллель меньшей длины, второй аллель SNCA-Rep1 – аллель большей или равной длины. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . # – значимые с поправкой Бонферрони.

В работе определена ассоциация длины полиморфного локуса SNCA-Rep1 с уровнем метилирования промоторной области и интрона 1 гена SNCA. Проанализирована связь между уровнем метилирования отдельного CpG-сайта и длиной обоих аллельных полиморфизмов SNCA-Rep1 у каждого больного (первый аллель меньшей длины, второй – большей или равной длины).

Ассоциации между уровнем метилирования CpG-сайтов промоторной области и длиной SNCA-Rep1 не выявлено ни в группе БП, ни в контрольной группе.

В группе БП в области интрона 1 гена SNCA локализованы четыре близкорасположенных CpG-сайта, при этом большая длина полиморфизма SNCA-Rep1 коррелировала с гипометилированием этих сайтов. Результаты представлены в табл. 3. У лиц контрольной группы не обнаружено статистически значимых ассоциаций между исследуемыми параметрами.

Необходимо также отметить, что в состав группы БП вошел гетерозиготный носитель редкого «длинного» аллеля SNCA-Rep1-265. Этот пациент имел низкий уровень метилирования CpG-сайтов по сравнению с остальными пациентами. В группе пациентов с БП средний уровень метилирования в интронной области составил  $15.8 \pm 5.4\%$  по всем CpG-сайтам, тогда как средний уровень метилирования у носителя «длинного» аллеля SNCA-Rep1-265 равен 10.7%. Самый высокий уровень метилирования (33.9%) наблюдался у одного из гомозиготных носителей «короткого» аллеля SNCA-Rep1-259.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе выявлена связь полиморфного аллеля SNCA-Rep1 с риском развития БП. Связь длинных аллелей SNCA-Rep1 с повышенным риском развития БП показана в ряде исследований, тогда как более короткие аллели были ассоциированы с пониженным риском заболевания соответственно [19, 20]. В нашей выборке «протективный» характер коротких аллелей подтвердить не удалось, тогда как длинные аллели SNCA-Rep1 были значимо ассоциированы с разви-

тием БП. Кроме того, пациенты с длинным аллелем SNCA-Rep1-263 предрасположены к более раннему дебюту заболевания, а у пациентов с коротким аллелем SNCA-Rep1-259, наоборот, заболевание начинается в более позднем возрасте [25], что также подтверждает «предрасполагающий» характер длинных аллелей и «протективный» – коротких.

Влияние длины SNCA-Rep1 на риск развития БП связывают с изменением экспрессии гена. В нескольких работах обнаружено повышение экспрессии SNCA в периферической крови и в центральной нервной системе при БП. При этом уровень экспрессии мРНК SNCA и белка альфа-синуклеина зависят от длины полиморфизма SNCA-Rep1: большому количеству динуклеотидных повторов полиморфизма соответствует большая экспрессия гена [26–30]. Объяснение того, что длинные аллели SNCA-Rep1 предрасполагают к БП посредством увеличения экспрессии SNCA, может лежать как в самом полиморфизме, изменяющем связывание транскрипционных факторов, так и в эпигенетических модификациях, например, в метилировании регуляторных областей гена SNCA, которые, в свою очередь, также могут непосредственно влиять на транскрипцию.

Результаты исследования уровня метилирования гена альфа-синуклеина у пациентов с БП неоднозначны: в некоторых работах обнаружено значимое гипометилирование SNCA при БП в сравнении с контролем [24, 30–34], тогда как в других не найдено разницы между группами [35–37]. Уровень метилирования изучали как в клетках головного мозга (компактная часть черной субстанции, фронтальная кора, мозжечок), так и в лейкоцитах периферической крови. При этом уровень метилирования в центральной нервной системе был сопоставим с уровнем в периферической крови, что позволяет использовать паттерн метилирования в лейкоцитах крови в качестве аналога метилирования в головном мозге [34, 38].

Изучена также ассоциация между уровнем метилирования и различными генетическими полиморфизмами. Обнаружено, что некоторые однонуклеотидные полиморфизмы ассоциированы

с гипометилированием *SNCA* у пациентов с БП [39, 40]. Выявлена также корреляция между уровнем метилирования *SNCA* и длиной полиморфного локуса *SNCA-Rep1*: так у носителей генотипа с длинным аллелем *SNCA-Rep1-263* гипометилирование интрона 1 *SNCA* было более выраженным по сравнению с носителями коротких аллелей [30].

В нашей работе оценено влияние длины полиморфного локуса *SNCA-Rep1* на уровень метилирования различных CpG-сайтов в промоторной области и интроне 1 гена *SNCA*. Мы не выявили разницы в уровне метилирования промоторной области. В то же время показана четкая ассоциация между уровнем метилирования интрона 1 гена *SNCA* и длиной *SNCA-Rep1*. В группе БП меньшая длина аллеля *SNCA-Rep1* была связана с большим уровнем метилирования четырех близкорасположенных CpG-сайтов, и, наоборот, большая длина – с меньшим уровнем метилирования. Полученные нами данные согласуются с результатами более ранних работ, при этом в других исследованиях также выявлена разница в уровнях метилирования именно в интроне 1 *SNCA*, что может свидетельствовать о его высокой транскрипционной значимости [30]. Таким образом, гипометилирование именно этой области характерно для длинных аллелей *SNCA-Rep1*, которые предрасполагают к заболеванию.

Учитывая изменчивость эпигенетических феноменов, паттерн метилирования *SNCA* представляется вторичным по отношению к генетическим вариантам *SNCA-Rep1*, однако для подтверждения данного

предположения необходимы дальнейшие исследования. На настоящий момент именно эпигенетическими феноменами большинство исследователей пытаются объяснить влияние множества полиморфизмов в некодирующих областях, ассоциированных с многофакторными заболеваниями.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе проведен анализ взаимосвязи длины полиморфного локуса *SNCA-Rep1* с риском развития БП и уровнем метилирования промоторной и интронной областей гена *SNCA*, ключевого для данного заболевания. Полученные результаты позволяют подтвердить ассоциацию между носительством длинных аллелей *SNCA-Rep1* и повышенным риском развития БП, а также взаимосвязь между длинными аллелями *SNCA-Rep1* и гипометилированием интрона 1 гена *SNCA*. Таким образом, прослежена взаимосвязь фенотипа, генотипа и эпигенотипа в ряду «БП–длинные аллели *SNCA-Rep1*–гипометилирование *SNCA*». Необходимы дальнейшие исследования с анализом вклада эпигенетических модификаций в молекулярный патогенез заболевания, что будет способствовать разработке принципиально новых технологий эпигенетической коррекции, которая представляется одним из наиболее перспективных направлений таргетной терапии нейродегенеративного процесса. ●

*Работа проведена при поддержке Российского  
научного фонда (грант № 17-75-20211).*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dauer W., Przedborski S. // *Neuron*. 2003. V. 11. № 39(6). P. 889–909.
- Stefanis L. // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. V. 2(2). a009399.
- Beitz J.M. // *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*. 2014. V. 1. № 6. P. 65–74.
- Sherer T.B., Chowdhury S., Peabody K., Brooks D.W. // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. № 13. P. 1606–1611.
- Verstraeten A., Theuns J., van Broeckhoven C. // *Trends Genet.* 2015. V. 31. № 3. P. 140–149.
- Gasser T. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. V. 1792. № 7. P. 587–596.
- Kalia L.V., Lang A.E. // *Lancet*. 2015. V. 29. № 386(9996). P. 896–912.
- Simón-Sánchez J., Schulte C., Bras J.M., Sharma M., Gibbs J.R., Berg D., Paisan-Ruiz C., Lichtner P., Scholz S.W., Hernandez D.G., et al. // *Nat. Genet.* 2009. V. 41. № 12. P. 1308–1312.
- Nalls M.A., Pankratz N., Lill C.M., Do C.B., Hernandez D.G., Saad M., DeStefano A.L., Kara E., Bras J., Sharma M., et al. // *Nat. Genet.* 2014. V. 46. № 9. P. 989–993.
- Chang D., Nalls M.A., Hallgrímsdóttir I.B., Hunkapiller J., van der Brug M., Cai F., Kerchner G.A., Ayalon G., Bingol B., Sheng M., et al. // *Nat. Genet.* 2017. V. 49. № 10. P. 1511–1516.
- Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E., Ide S.E., Dehejia A., Dutra A., Pike B., Root H., Rubenstein J., Boyer R., et al. // *Science*. 1997. V. 27. № 276(5321). P. 2045–2047.
- Singleton A.B., Farrer M., Johnson J., Singleton A., Hague S., Kachergus J., Hulihan M., Peuralinna T., Dutra A., Nussbaum R., et al. // *Science*. 2003. V. 302. P. 841.
- Chartier-Harlin M.C., Kachergus J., Roumier C., Mouroux V., Douay X., Lincoln S., Levecque C., Larvor L., Andrieux J., Hulihan M., et al. // *Lancet*. 2004. V. 364. P. 1167–1169.
- Devine M.J., Gwinn K., Singleton A., Hardy J. // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. P. 2160–2168.
- Miller D.W., Hague S.M., Clarimon J., Baptista M. // *Neurology*. 2004. V. 62. P. 1835–1838.
- Chiba-Falek O., Lopez G.J., Nussbaum R.L. // *Mov. Disord.* 2006. V. 21. № 10. P. 1703–1708.
- Zhang Y., Shu L., Sun Q., Pan H., Guo J., Tang B. // *Front. Mol. Neurosci.* 2018. V. 25. № 11. P. 391.
- Xia Y., Rohan de Silva H.A., Rosi B.L., Yamaoka L.H., Rimmler J.B., Pericak-Vance M.A., Roses A.D., Chen X., Masliah E., DeTeresa R., et al. // *Ann. Neurol.* 1996. V. 40. P. 207–215.
- Tan E.K., Tan C., Shen H., Chai A., Lum S.Y., Teoh M.L., Yih Y., Wong M.C., Zhao Y. // *Neurosci. Lett.* 2003. V. 336. P. 70–72.
- Mellick G.D., Maraganore D.M., Silburn P.A. // *Neurosci. Lett.* 2005. V. 375. P. 112–116.
- Wüllner U., Kaut O., deBoni L., Piston D., Schmitt I. // *J.*

- Neurochem. 2016. V. 139. S. 1. P. 108–120.
22. Hamm C.A., Costa F.F. // *Pharmacol. Ther.* 2015. V. 151. P. 72–86.
23. Müller T., Weitalla D., Hauptmann B., Fowler B., Kuhn W. // *Neurosci. Lett.* 2001. V. 308. P. 54–56.
24. Jowaed A., Schmitt I., Kaut O., Wüllner U. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 18. P. 6355–6359.
25. Shu L., Zhang Y., Sun Q., Pan H., Guo J., Tang B. // *Neurosci. Lett.* 2018. V. 24. № 682. P. 79–84.
26. Kim S., Jeon B.S., Heo C., Im P.S., Ahn T.B., Seo J.H., Kim H.S., Park C.H., Choi S.H., Cho S.H., et al. // *FASEB J.* 2004. V. 18. № 13. P. 1615–1617.
27. Linnertz C., Saucier L., Ge D., Cronin K.D., Burke J.R., Browndyke J.N., Hulette C.M., Welsh-Bohmer K.A., Chiba-Falek O. // *PLoS One.* 2009. V. 4(10). e7480.
28. Fuchs J., Tichopad A., Golub Y., Munz M., Schweitzer K.J., Wolf B., Berg D., Mueller J.C., Gasser T. // *FASEB J.* 2008. V. 22. № 5. P. 1327–1334.
29. Cronin K.D., Ge D., Manninger P., Linnertz C., Rossoshek A., Orrison B.M., Bernard D.J., El-Agnaf O.M., Schlossmacher M.G., Nussbaum R.L., Chiba-Falek O. // *Hum. Mol. Genet.* 2009. V. 18. № 17. P. 3274–3285.
30. Ai S.X., Xu Q., Hu Y.C., Song C.Y., Guo J.F., Shen L., Wang C.R., Yu R.L., Yan X.X., Tang B.S. // *J. Neurol. Sci.* 2014. V. 337. P. 123–128.
31. Matsumoto L., Takuma H., Tamaoka A., Kurisaki H., Date H., Tsuji S., Iwata A. // *PLoS One.* 2010. V. 5. e15522.
32. Desplats P., Spencer B., Coffee E., Patel P., Michael S., Patrick C., Adame A., Rockenstein E., Masliah E. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. P. 9031–9037.
33. Tan Y.Y., Wu L., Zhao Z.B., Wang Y., Xiao Q., Liu J., Wang G., Ma J.F., Chen S.D. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014. V. 20. P. 308–313.
34. Pihlstrom L., Berge V., Rengmark A., Toft M. // *Mov. Disord.* 2015. V. 30. P. 577–580.
35. Richter J., Appenzeller S., Ammerpohl O., Deuschl G., Paschen S., Brüggemann N., Klein C., Kühlenbäumer G. // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 590–591.
36. Song Y., Ding H., Yang J., Lin Q., Xue J., Zhang Y., Chan P., Cai Y. // *Neurosci. Lett.* 2014. V. 569. P. 85–88.
37. Guhathakurta S., Evangelista B.A., Ghosh S., Basu S., Kim Y.S. // *Mol. Brain.* 2017. V. 10. № 1. P. 6.
38. Masliah E., Dumaop W., Galasko D., Desplats P. // *Epigenetics.* 2013. V. 8. № 10. P. 1030–1038.
39. Mizuta I., Satake W., Nakabayashi Y., Ito C., Suzuki S., Momose Y., Nagai Y., Oka A., Inoko H., Fukae J., et al. // *Hum. Mol. Genet.* 2006. V. 15. № 7. P. 1151–1158.
40. Schmitt I., Kaut O., Khazneh H., deBoni L., Ahmad A., Berg D., Klein C., Fröhlich H., Wüllner U. // *Mov. Disord.* 2015. V. 30. № 13. P. 1794–1801.