



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-4

УДК 577.121.9

Нокаут генов α -, β -, и γ -синуклеинов у мышей приводит к изменению содержания ряда липидов в печени и плазме крови

Е.А. Лысикова , К.Д. Чапров

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук», пр-т академика Семенова, д. 1, г. Черноголовка, 142432, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.А. Лысикова (lysikova.ipac@gmail.com)

Резюме

Актуальность: В настоящее время активно исследуется функция белков семейства синуклеинов в реакциях синтеза липидов и жирных кислот в дополнение к уже описанной их роли участия в синаптической передаче за счет связывания с липидами мембран. В связи с этим особый интерес представляет изучение нарушения липидного обмена при нарушении функции синуклеинов в патогенезе болезни Паркинсона. **Цель исследования:** Определение влияния отсутствия белков семейства синуклеинов на общее содержание липидов и соотношение различных классов липидов в печени и плазме крови у трансгенных мышей. **Материалы и методы:** Измерение уровней липидов проводили у мышей с генетическим нокаутом α -, β - и γ -синуклеинов (N=6) по сравнению с контрольными животными дикого типа (N=6) методом тонкослойной хроматографии на пластинах силикагеля. **Результаты:** Было детектировано увеличение процента общих полярных липидов в печени безсинуклеиновых мышей по сравнению с диким типом в 1,4 раза ($P<0,05$), в то время как относительное содержание триглицеридов снизилось в 1,2 раза ($P<0,05$), соответственно. При этом в плазме крови уровни полярных липидов и триглицеридов не менялись. При нарушении функции синуклеинов также изменялось распределение жирных кислот у безсинуклеиновых мышей по сравнению с контрольными дикого типа: уровень C16:0 повышался в 1,2 раза в печени ($P<0,05$) и в 1,8 раз в плазме ($P<0,05$), а уровень C18:1n9 повышался как в плазме крови в 1,4 раза ($P<0,05$), так и в печени в 1,2 раза ($P<0,05$). Уровень C20:4n6 снижался в печени безсинуклеиновых мышей в 1,5 раза ($P<0,05$). Уровень C18:2n6 снижался в плазме крови в 7 раз ($P<0,05$), но не менялся в печени. **Заключение:** Таким образом, наши данные демонстрируют, что отсутствие всех трех белков семейства синуклеинов приводит к изменению соотношения жирных кислот и накопления липидов в печени.

Ключевые слова: синуклеины; нокаутные мыши; полярные липиды; жирные кислоты

Для цитирования: Лысикова ЕА, Чапров КД. Нокаут генов α -, β -, и γ -синуклеинов у мышей приводит к изменению содержания ряда липидов в печени и плазме крови. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):448-456. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-4

Knock-out of α -, β -, and γ -synuclein genes in mice leads to changes in the distribution of several lipids in the liver and blood plasma

Ekaterina A. Lysikova , Kirill D. Chaprov 

Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry,
Russian Academy of Sciences,
1 Academician Semenov Ave., Chernogolovka, 142432, Russia
Corresponding author: Ekaterina A. Lysikova (lysikova.ipac@gmail.com)

Abstract

Background: In addition to the role of synuclein proteins in synaptic transmission through binding with lipid membranes, the function of synucleins in reactions of the synthesis of lipids and fatty acids is also widely studied. Studying the disruption of lipid metabolism in Parkinson's disease caused by synuclein dysfunction is particularly interesting. **The aim of the study:** To determine the effect of the absence of synuclein family proteins on the total lipid content and the ratio of different lipid classes in the liver and blood plasma in transgenic mice. **Materials and methods:** Measurement of lipid classes of $\alpha\beta\gamma$ -synuclein triple knockout mice (N=6) and wild type controls (N=6) was performed by the HPLC on the silica gel plates. **Results:** A 1.4-fold (P<0.05) increase in the percentage of total polar lipids was detected in the liver of knockout mice compared with the wild type, while the relative content of triglycerides decreased 1.2-fold (P<0.05), respectively. At the same time plasma levels of the polar lipids and triacylglycerols were unaltered. The lack of synucleins causes changes in the levels of fatty acids in comparison to wild type animals: C16:0 levels increased 1.2-fold in the liver (P<0.05) and 1.8-fold in plasma (P<0.05), and C18:1n9 levels increased both 1.4-fold (P<0.05) in plasma and 1.2-fold in the liver (P<0.05). C20:4n6 levels decreased 1.5-fold (P<0.05) in the liver of nonsynuclein mice. C18:2n6 levels decreased 7-fold in plasma (P<0.05), but did not change in liver. **Conclusion:** Our data demonstrate that the absence of all three members of the synuclein family causes disruption of lipid metabolism and leads to altered synthesis of fatty acids and hepatic lipid accumulation.

Keywords: synucleins; triple-knockout mice; polar lipids; fatty acids

For citation: Lysikova EA, Chaprov KD. Knock-out of α -, β -, and γ -synuclein genes in mice leads to changes in the distribution of several lipids in the liver and blood plasma. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(4):448-456. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-4

Введение. Белки семейства синуклеинов, представленные тремя членами семейства- альфа (α), бета (β) и гамма (γ)- синуклеинами, активно исследуются в связи с их вовлеченностью в патогенез нейродегенеративных заболеваний. Наиболее хорошо изучен белок α -синуклеин, для которого была показана ключевая роль в механизме формирования патологических белковых агрегатов – телец Леви, при Болезни Пар-

кинсона (БП), вследствие чего подавляющее большинство работ посвящено изучению роли синуклеинов в патологических механизмах БП и других заболеваний, важным звеном патогенеза которых является синуклеинопатия [1].

Белки синуклеины являются многофункциональными: в норме они вовлечены в регуляцию нейротрансмиссии [2]. Для α - и β -синуклеинов была показана спо-

способность связываться с везикуло-ассоциированным мембранным белком VAMP2 и участие в формировании SNARE-комплексов в пресинаптических терминалиях дофаминергических нейронов [3, 4]. Третий члена семейства – γ -синуклеин, вовлечен в процессы формирования липидных рафтов и регуляцию липидного обмена, а нарушение функции γ -синуклеина ведет к усилению липолиза и изменению липидного гомеостаза [5, 6].

Механизм, посредством которого синуклеины осуществляют взаимодействие с синаптическими везикулами и другими мембранными структурами, обусловлен наличием нескольких амфифильных последовательностей аминокислот (KTKEGV) на N-конце молекул белков данного семейства. Данные последовательности являются специфичными для липид-связывающих белков аполипопротеинов [7, 8]. Таким образом, способность связываться с липидами является физиологической функцией всех белков семейства синуклеинов, а связывание каждого из белков с липидами может компенсироваться другими белками семейства: в присутствии α -синуклеина возрастает степень связывания с мембранами β - и γ -синуклеинов. При этом одновременное присутствие β - и γ -синуклеинов ослабляло степень мембранно-связанного α -синуклеина [8]. Показанная на нокаутных по гену γ -синуклеина мышцах резистентность к диете с высоким содержанием жиров и предотвращение ожирения за счет усиления липолиза и изменения состава липидов позволила рассматривать γ -синуклеин в качестве новой потенциальной молекулярной мишени для разработки терапии при лечении метаболических расстройств и регуляции массы тела [9].

Однако разработка непосредственной стратегии патогенетической терапии определенных метаболических расстройств осложняется недостаточной изученностью участия других синуклеинов в механизмах регуляции липидного гомеостаза, поскольку белки данного семейства обладают свойством функционального замещения. Все три белка семейства имеют высокую

степень гомологии как на нуклеотидном, так и на аминокислотном уровне, и в экспериментальных условиях функция одного утраченного синуклеина может замещаться, по крайней мере частично, другими членами семейства [10]. Исследование липидного состава в мозге и печени у мышей с нокаутом всех трех генов семейства синуклеинов показало, что у этих животных изменен синтез жирных кислот и снижено содержание именно тех полярных липидов, которые являются основными компонентами липидных рафтов, участвующих в нейротрансмиссии и регулирующих транспорт дофамина [11]. При этом отсутствие всех трех синуклеинов приводило к более выраженным изменениям в метаболизме липидов, чем ранее выявленные изменения липидного гомеостаза у мышей с единичным нокаутом гена γ -синуклеина [6].

Цель исследования. Определение влияния отсутствия белков семейства синуклеинов на общее содержание липидов в печени и плазме крови, а также на соотношение различных классов липидов в этих тканях у мышей с генетическим нокаутом α , β - и γ -синуклеинов.

Материалы и методы исследования *Исследуемые животные*

Линия трансгенных безсинуклеиновых мышей с нокаутом генов α -, β -, и γ -синуклеинов, содержалась на генетическом фоне C57Bl6/Chg в беспатогенном виварии ИФАВ РАН. Животные содержались при искусственно регулируемом 12-часовом цикле день/ночь и температуре 22°C со свободным доступом к воде и специальному корму, в котором жиры составляли 10% (подробный состав описан в [6]). Жирные кислоты были распределены в диете в следующем соотношении: 35% олеиновой кислоты, 25% линолевой кислоты, 20% пальмитиновой кислоты и 13% стеариновой кислоты. Работы с животными проводили в соответствии с этическими принципами и требованиями Хельсинкской декларации и приказом Минздрава России №199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Проведение эксперимента было утверждено на

заседании этического комитета ИФАВ РАН от 18.12.2020, протокол № 47.

Экстракция липидов

Стареющих самцов в возрасте 12 месяцев, по 6 самцов в экспериментальной и контрольной группах, умерщвляли методом цервикальной дислокации, производили сбор крови из желудочков сердца и на холоду извлекали печень. Немедленно экстрагировали липиды по методу Фолча и хранили при -20°C , как описано ранее [6].

Неполярные липиды разделяли методом одномерной тонкослойной хроматографии на пластинах силикагеля G $10 \times 10 \text{ см}^2$ (Merck, Германия) в смеси растворителей (80 частей гексана: 20 частей диэтилового эфира: 1 часть ледяной уксусной кислоты), полярные липиды разделяли методом двумерной тонкослойной хроматографии на пластинах силикагеля G с 1,2% борной кислоты в смеси растворителя (65 частей хлороформа: 25 частей метанола: 4 части гидрохлорида аммония) в первом направлении и в смеси растворителя (90 частей *N*-бутанола: 20 частей ледяной уксусной кислоты: 20 частей воды) во втором направлении. Идентификацию липидов проводили по референсу на стандарты. Эфиры жирных кислот получали из фракции общих липидов нагреванием при 70°C при добавлении 2,5% серной кислоты и гексана в смесь метанол: толуол (2:1). Фракцию гексана переносили в чистую стеклянную пробирку, выпаривали в парах азота и растворяли в 50 мкл гексана. Идентифицировали эфиры жирных кислот методом газовой хроматографии на хроматографе Clarus 500 GC с пламенно-ионизационным детектором (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA) по описанной ранее методике [5].

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism 8.0 (GraphPad, США). Нормальность распреде-

ления данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, сравнение групп данных проводили с использованием *U*-критерия Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенный нами анализ выявил существенное снижение общего содержания липидов в печени безсинуклеиновых мышей по сравнению с контрольными животными дикого типа того же возраста. Содержание жирных кислот в пересчете на 100 мг ткани было исследовано у 6 животных каждого генотипа и составляло $3,5 \pm 0,73$ мг/100 мг в печени безсикуклеиновых мышей и $5,2 \pm 0,84$ мг/100 мг у контрольных мышей дикого типа. При этом в плазме крови безсинуклеиновых мышей такого выраженного снижения уровня липидов не наблюдалось. Более того, выявленное незначительное снижение содержания липидов в плазме крови безсинуклеиновых мышей до $0,26 \pm 0,44$ мг/100 мг не было статистически достоверным по сравнению с таковым у контрольных мышей, которое составляло $0,32 \pm 0,56$.

Снижение общего содержания липидов в печени безсинуклеиновых мышей сопровождалось также изменением их состава (Табл.). Так, процент общих полярных липидов существенно повысился в печени безсинуклеиновых мышей по сравнению с контрольными животными с 34% до 48,8%, в то время как относительное содержание триглицеридов снизилось с 63,7% до 50%, соответственно. При этом в плазме крови уровни полярных липидов и триглицеридов не менялись. Относительное содержание сложных эфиров стерола в печени безсинуклеиновых мышей снизилось почти в два раза с 2,3% до 1,2%, в то время как в плазме крови оно выросло с 16,4% до 21,3%. Интересно, что в плазме крови безсинуклеиновых мышей резко понизился уровень свободных (неэстерифицированных) жирных кислот с 11,1% до 4,8%.

Таблица

Относительное содержание (в % от общего количества) полярных липидов, триглицеридов, эфиров стерола и свободных жирных кислот в плазме крови и печени у мышей дикого типа (ДТ) и безсинуклеиновых (БС) мышей (N=6)

Table

Relative amount (% of the total amount) of polar lipids, triacylglycerides, sterol esters and free fatty acids in the plasma and liver of wild type (WT) and triple-knockout (KO) mice (N=6)

Класс липидов	Плазма		Печень	
	ДТ	БС	ДТ	БС
Общие полярные липиды	33,1 ± 4,6	36,7 ± 3,2	34,0 ± 6,8	48,8 ± 7,3 *
Триглицериды	39,4 ± 7,5	37,2 ± 5,6	63,7 ± 6,9	50,0 ± 7,5 *
Эфиры стерола	16,4 ± 2,1	21,3 ± 2,9 **	2,3 ± 0,5	1,2 ± 0,5 *
Свободные жирные кислоты	11,1 ± 2,9	4,8 ± 1,6 **		

Примечание: N=6. U-критерий Манна-Уитни: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонения.

Note: Mann-Whitney test, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Data are presented as mean ± standart deviation.

Данные о снижении общей фракции липидов указывали на то, что отсутствие синуклеинов влияет на содержание липидов в печени. Дальнейший анализ состава жирных кислот в липидных фракциях показал, что их распределение действительно меняется при нарушении функции синуклеинов. Наиболее выраженными изменения оказались во фракции полярных липидов (Рис.). В этой фракции содержится большое количество насыщенных жирных кислот. Уровень пальмитиновой кислоты (C16:0) существенно повышен в печени и плазме безсинуклеиновых мышей по сравнению с животными дикого типа: 27,7±3,4 вместо 21,6±1,5 и 44,2±5,5 вместо 23,6±1,2, соответственно (Рис.).

Содержание олеиновой кислоты (C18:1n9) – другого компонента, составляющего существенную долю во фракции полярных липидов, также повышается у безсинуклеиновых мышей по сравнению с животными дикого типа как в плазме крови с 12,7±0,9 до 18,1±1,0, так и в печени с 13,0±1,0 до 15,2±0,8 (Рис.).

Наиболее драматичные изменения отмечены для линолевой кислоты (C18:2n6), содержание которой в 7 раз ниже в плазме крови безсинуклеиновых мышей, чем у животных дикого типа: 2,7±0,8 и 19,2±1,4, соответственно. При этом в печени ее содержание не меняется (рисунок). Также статистически достоверно был понижен уровень

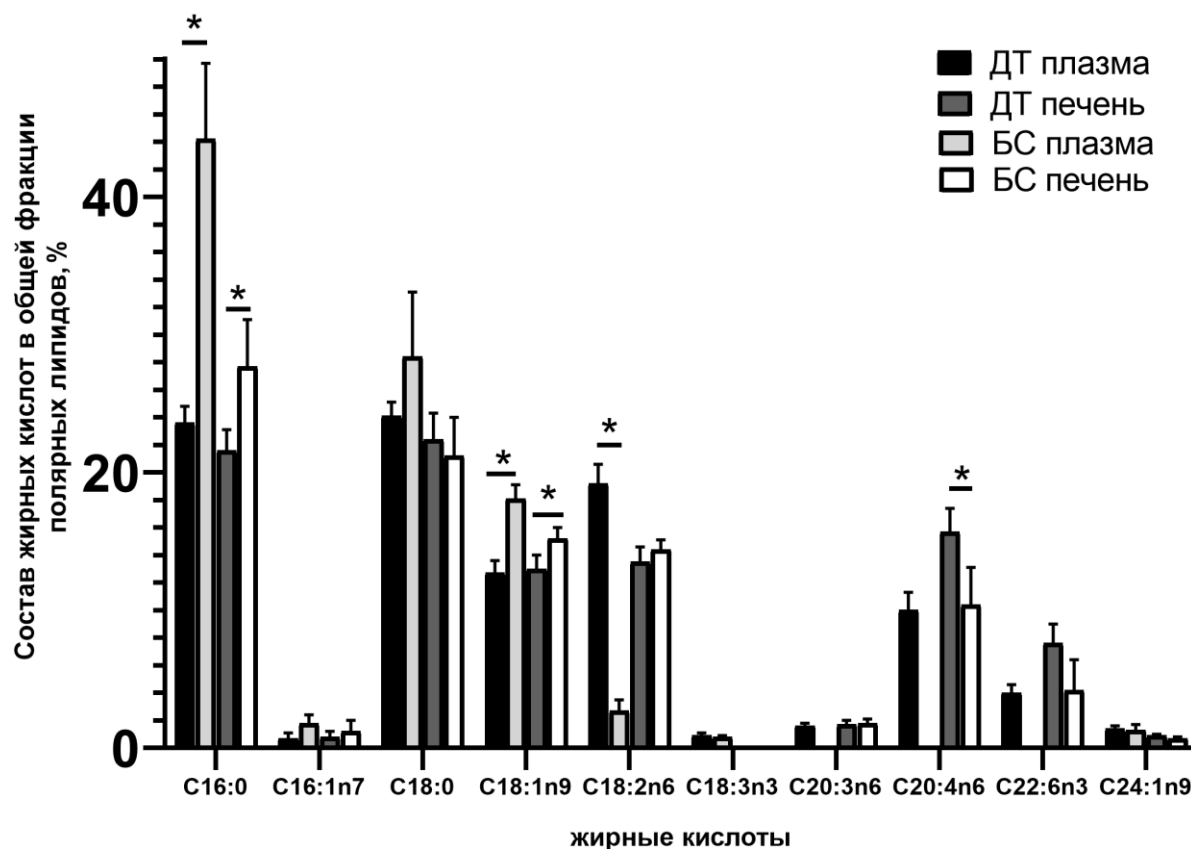
арахидоновой кислоты (C20:4n6) в печени с 15,7±1,7 до 10,4±2,7 у безсинуклеиновых мышей по сравнению с диким типом (Рис.).

Печень играет важную роль в метаболизме липидов и обеспечивает ими центральную нервную систему. Липидный метаболизм в печени влияет на концентрацию и состав липопротеидов, которые секретируются в плазму крови, что, в свою очередь, определяет состав липидов и жирных кислот в периферических тканях, включая мозг, где липопротеидам отводится важная роль в норме и при патологии. Появляется все больше экспериментальных свидетельств того, что в патогенезе БП важную роль играют нарушения липидного состава и метаболизма липидов, которые способны инициировать агрегацию потенциально амилоидогенных белков, в первую очередь, α -синуклеина [12, 13]. Непосредственные механизмы, через которые осуществляется эта регуляция, остаются не до конца изученными.

В последнее время начали активно развиваться исследования по изучению роли нарушения липидного обмена в патогенезе БП. Например, было показано, что ингибирование активности фермента стеарил-коэнзим А(КоА)-десатуразы подавляет образование в модельных системах цитоплазматических включений, сформированных мутантными вариантами γ -синуклеина и β -синуклеина с повышенной афинностью

к мембранным структурам [14]. Экспериментально было показано, что диета с высоким содержанием n3-жирных кислот способствует восстановлению двигательной и когнитивной функции у мышей после инъекции нейротоксина МФТП, моделирующего паркинсонический синдром [15]. При этом достоверное снижение уровня жирных

кислот группы n-3 – альфа-линолевой (C18:3n3) и докозагексаеновой (C22:6n3) было выявлено нами в плазме крови и печени безсинуклеиновых мышей. Таким образом, белки семейства синуклеинов могут рассматриваться в качестве модуляторов путей биосинтеза и метаболизма липидов.



Примечание: Жирные кислоты обозначены по количеству атомов углерода и количеству двойных связей после двоеточия. Позиция первой двойной связи обозначена после буквы “n”. C16:0 – пальмитиновая, C16:n7 – пальмитолеиновая, C18:0 – стеариновая, C18:1n9 – олеиновая, C18:2n6 – линолевая, C18:3n3 – альфа-линолевая, C20:3n6 – дигомо-гамма-линолевая кислота, C20:4n6 – арахидоновая, C22:6n3 – докозагексаеновая, C24:1n9 – нервоновая. N=6. U-критерий Манна-Уитни, *p<0,05.

Рис. Соотношение жирных кислот в общей фракции полярных липидов в плазме крови и печени безсинуклеиновых мышей по сравнению с животными дикого типа.

Note: Fatty acids are presented as the number of carbon atoms: number of double bounds with the position of the first double bond showed after “n”. C16:0 – palmitic, C16:n7 – palmitoleic, C18:0 – stearic, C18:1n9 – oleic, C18:2n6 – linoleic, C18:3n3 – alpha-linolenic, C20:3n6 – dihomo-gamma-linolenic, C20:4n6 – arachidonic, C22:6n3 – docosahexaenoic, C24:1n9 – nervonic. N=6. Mann-Whitney test, *p<0.05.

Fig. Comparison of fatty acids in the total polar lipids fraction from the plasma and liver of triple knockout (KO) and wild type (WT) mice.

Анализ состава жирных кислот в плазме крови и печени безсинуклеиновых мышей показал, что их распределение действительно меняется при нарушении функции синуклеинов. Содержание липидов в

печени безсинуклеиновых мышей было значительно ниже, чем у контрольных животных дикого типа за счет снижения накопленных триацилглицеридов и эфиров стерола без изменения общего количества

полярных липидов. При этом изменений в количестве циркулирующих триацилглицеридов и полярных липидов у безсинуклеиновых мышей не было выявлено, в то время как состав жирных кислот в плазме крови у этих животных был изменен. Данные о том, развивается ли при этом печеночная недостаточность у безсинуклеиновых мышей, отсутствуют, и, насколько нам известно, такие исследования не проводились.

Заключение. Основным результатом данной работы является обнаруженное изменение синтеза полиненасыщенных жирных кислот и этерификации основных полярных липидов ацильными цепями жирных кислот в печени, что сопровождается снижением содержания этих жирных кислот во фракции полярных липидов плазмы крови при нарушении функции синуклеинов. На основании этих данных нами было выдвинуто предположение о том, что дефицит белков семейства синуклеинов может оказывать влияние на гомеостаз липидов печени и последующий транспорт жирных кислот к периферическим тканям. Наши данные вносят важный вклад в теорию разработки принципиально новых подходов для создания эффективной терапии БП, основанных на принципах подавления прогрессии α -синуклеинопатии путем модуляции синтеза и/или катаболизма определенных типов липидов.

Информация о финансировании

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-24-00995 (<https://rscf.ru/project/22-24-00995>) с использованием оборудования ЦКП ИФВ РАН.

Financial support

The study was supported by the Russian Science Foundation, Project № 22-24-00995 (<https://rscf.ru/project/22-24-00995>) with the equipment of the Center of Collective Use of IPAC RAS.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Шелковникова ТА, Куликова АА, Цветков ФО, и др. Протеинопатии – формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков. Молекулярная биология. 2012;46(3):402-415. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026893312020161>
2. Scott DA, Tabarean I, Tang Y, et al. A pathologic cascade leading to synaptic dysfunction in alpha-synuclein-induced neurodegeneration. Journal of Neuroscience. 2010;30(24):8083-8095. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1091-10.2010>
3. Burre J, Sharma M, Tsetsenis T, et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. Science. 2010;329(5999):1663-1667. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1195227>
4. Нинкина НН, Тарасова ТВ, Чапуров КД, и др. Дефицит синуклеинов снижает эффективность захвата дофамина синаптическими везикулами. Доклады Академии наук. 2019;486(1):114-117. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524861114-117>
5. Millership S, Ninkina N, Guschina IA, et al. Increased lipolysis and altered lipid homeostasis protect gamma-synuclein-null mutant mice from diet-induced obesity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012;109(51):20943-20948. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1210022110>
6. Guschina I, Millership S, O'Donnell V, et al. Lipid classes and fatty acid patterns are altered in the brain of gamma-synuclein null mutant mice. Lipids. 2011;46(2):121-130. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3486-0>
7. Mori A, Imai Y, Hattori N. Lipids: Key Players That Modulate alpha-Synuclein Toxicity and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(9):3301. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21093301>
8. Hayashi J, Carver JA. beta-Synuclein: An Enigmatic Protein with Diverse Functionality. Biomolecules. 2022;12(1):142. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12010142>
9. Oort PJ, Knotts TA, Grino M, et al. Gamma-synuclein is an adipocyte-neuron gene coordinately expressed with leptin and increased in

human obesity. *Journal of Nutrition*. 2008;138(5):841-848. DOI:

<https://doi.org/10.1093/jn/138.5.841>

10. Millership S, Ninkina N, Rochford JJ, et al. gamma-synuclein is a novel player in the control of body lipid metabolism. *Adipocyte*. 2013;2(4):276-280. DOI:

<https://doi.org/10.4161/adip.25162>

11. Ninkina N, Tarasova TV, Chaprov KD, et al. Alterations in the nigrostriatal system following conditional inactivation of alpha-synuclein in neurons of adult and aging mice. *Neurobiology of Aging*. 2020;91:76-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.02.026>

12. Guschina IA, Ninkina N, Roman A, et al. Triple-Knockout, Synuclein-Free Mice Display Compromised Lipid Pattern. *Molecules*. 2021;26(11):3078. DOI:

<https://doi.org/10.3390/molecules26113078>

13. Fais M, Dore A, Galioto M, et al. Parkinson's Disease-Related Genes and Lipid Alteration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):7630. DOI:

<https://doi.org/10.3390/ijms22147630>

14. Alecu I, Bennett SAL. Dysregulated Lipid Metabolism and Its Role in alpha-Synucleinopathy in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:328. DOI:

<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00328>

15. Kim TE, Newman AJ, Imberdis T, et al. Excess membrane binding of monomeric alpha-, beta-, and gamma-synuclein is invariably associated with inclusion formation and toxicity. *Human Molecular Genetics*. 2021;30(23):2332-2346. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab188>

16. Li P, Song C. Potential treatment of Parkinson's disease with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Nutritional Neuroscience*. 2022;25(1):180-191. DOI:

<https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1735143>

References

1. Shelkovernikova TA, Kulikova AA, Tsvetkov FO, et al. Proteinopathies – forms of neurodegenerative disorders with protein aggregation-based pathology. *Molecular Biology*. 2012;46(3):402-415. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026893312020161>

2. Scott DA, Tabarean I, Tang Y, et al. A pathologic cascade leading to synaptic dysfunction in alpha-synuclein-induced neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(24):8083-8095.

DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1091-10.2010>

3. Burre J, Sharma M, Tsetsenis T, et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science*. 2010;329(5999):1663-1667. DOI:

<https://doi.org/10.1126/science.1195227>

4. Ninkina NN, Tarasova TV, Chaprov KD, et al. Synuclein deficiency decreases the efficiency of dopamine uptake by synaptic vesicles. *Doklady Akademii nauk*. 2019;486(1):114-117. Russian. DOI:

<https://doi.org/10.31857/S0869-56524861114-117>

5. Millership S, Ninkina N, Guschina IA, et al. Increased lipolysis and altered lipid homeostasis protect gamma-synuclein-null mutant mice from diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(51):20943-20948. DOI:

<https://doi.org/10.1073/pnas.1210022110>

6. Guschina I, Millership S, O'Donnell V, et al. Lipid classes and fatty acid patterns are altered in the brain of gamma-synuclein null mutant mice. *Lipids*. 2011;46(2):121-130. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s11745-010-3486-0>

7. Mori A, Imai Y, Hattori N. Lipids: Key Players That Modulate alpha-Synuclein Toxicity and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(9):3301. DOI:

<https://doi.org/10.3390/ijms21093301>

8. Hayashi J, Carver JA. beta-Synuclein: An Enigmatic Protein with Diverse Functionality. *Biomolecules*. 2022;12(1):142. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12010142>

9. Oort PJ, Knotts TA, Grino M, et al. Gamma-synuclein is an adipocyte-neuron gene coordinately expressed with leptin and increased in human obesity. *Journal of Nutrition*. 2008;138(5):841-848. DOI:

<https://doi.org/10.1093/jn/138.5.841>

10. Millership S, Ninkina N, Rochford JJ, et al. gamma-synuclein is a novel player in the control of body lipid metabolism. *Adipocyte*. 2013;2(4):276-280. DOI:

<https://doi.org/10.4161/adip.25162>

11. Ninkina N, Tarasova TV, Chaprov KD, et al. Alterations in the nigrostriatal system following conditional inactivation of alpha-synuclein in neurons of adult and aging mice. *Neurobiology of Aging*. 2020;91:76-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.02.026>

DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1091-10.2010>

11. Ninkina N, Tarasova TV, Chaprov KD, et al. Alterations in the nigrostriatal system following conditional inactivation of alpha-synuclein in neurons of adult and aging mice. *Neurobiology of Aging*. 2020;91:76-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.02.026>

12. Guschina IA, Ninkina N, Roman A, et al. Triple-Knockout, Synuclein-Free Mice Display Compromised Lipid Pattern. *Molecules*. 2021;26(11):3078. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26113078>

13. Fais M, Dore A, Galioto M, et al. Parkinson's Disease-Related Genes and Lipid Alteration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):7630. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22147630>

14. Alecu I, Bennett SAL. Dysregulated Lipid Metabolism and Its Role in alpha-Synucleinopathy in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:328. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00328>

15. Kim TE, Newman AJ, Imberdis T, et al. Excess membrane binding of monomeric alpha-, beta-, and gamma-synuclein is invariably associated with inclusion formation and toxicity. *Human Molecular Genetics*. 2021;30(23):2332-2346. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab188>

16. Li P, Song C. Potential treatment of Parkinson's disease with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Nutritional Neuroscience*. 2022;25(1):180-191. DOI: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1735143>

Статья поступила в редакцию 20 июля 2022 г.
Поступила после доработки 4 сентября 2022 г.
Принята к печати 9 сентября 2022 г.

Received 20 July 2022

Revised 4 September 2022

Accepted 9 September 2022

Информация об авторах

Екатерина Андреевна Лыскова, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории генетического моделирования нейродегенеративных процессов Института

физиологически активных веществ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук», г. Черноголовка, Российская Федерация, E-mail: lysikova.ipac@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6521-3793>.

Кирилл Дмитриевич Чапров, младший научный сотрудник Института биологии гена Российской академии наук, младший научный сотрудник лаборатории генетического моделирования нейродегенеративных процессов Института физиологически активных веществ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук», г. Черноголовка, Российская Федерация, E-mail: chapkir@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-1879>.

Information about the authors

Ekaterina A. Lysikova, Cand. Sci. (Biology), Researcher at the Laboratory of Genetic Modeling of Neurodegenerative Processes, Institute of Physiologically Active Substances, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia, E-mail: lysikova.ipac@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6521-3793>.

Kirill D. Chaprov, Junior Researcher at the Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Junior Researcher at the Laboratory of Genetic Modeling of Neurodegenerative Processes, Institute of Physiologically Active Substances, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia, E-mail: chapkir@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-1879>.