

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕЗИКУЛО-МЕМБРАННОГО
SNARE-КОМПЛЕКСА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Е.Н. Антонова¹, А.В. Бабкин¹, И.С. Кравцов¹, А.А. Махлай¹, И.М. Иванов¹, М.А. Юдин^{1,2}

¹*Государственный научно-исследовательский испытательный институт Министерства
обороны Российской Федерации*

²*ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава РФ*

Резюме. В обзоре рассмотрены строение, функционирование и молекулярно-генетические особенности основных белков везикуло-мембранного SNARE-комплекса (синтаксина-1, SNAP-25, Munc13-1, Munc18-1, синаптобrevина-2). Проанализированы структурные особенности (полиморфизм) и уровень экспрессии генов, кодирующих SNARE-белки на предмет наличия ассоциации с фенотипическими особенностями и риском развития заболеваний центральной и периферической нервной системы у человека и животных. Подчеркнута актуальность исследований по поиску связи отдельных молекулярно-генетических особенностей SNARE-комплекса с развитием нейродегенеративных заболеваний. Отмечена целесообразность учета вариантов и уровня экспрессии генов, кодирующих белки SNARE-комплекса, для прогнозирования развития и разработки персонализированного подхода к лечению нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: SNARE белки, синтаксин-1, SNAP-25, Munc13-1, Munc18-1, синаптобrevин-2, нейродегенеративные заболевания, ген, полиморфизм, персонализированный подход.

**MOLECULAR GENETIC FEATURES OF THE VESICULOMEMBRANE SNARE-
COMPLEX ASSOCIATED WITH THE RISK OF DEVELOPMENT OF
NEURODEGENERATIVE DISEASES**

Antonova¹ E.N., Babkin¹ A.V., Kravtsov¹ I.S., Makhlay¹ A.A., Ivanov¹ I.M., Yudin^{1,2} M.A.

¹*Federal State Budgetary Establishment «State Scientific Research Test Institute of the military
medicine» Defense Ministry of the Russian Federation*

²*Federal State-Funded Education Institution of Higher Professional Education North-
Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (NWSMU), Ministry of Health of the
Russian Federation*

Abstract. The review considers the structure, functioning and molecular genetic features of the main proteins of the vesicle-membrane SNARE complex (syntaxin-1, SNAP-25, Munc13-1, Munc18-1, synaptobrevin-2). Structural features (polymorphism) and the level of expression of

genes encoding SNARE proteins were analyzed for association with phenotypic features and the risk of developing diseases of the central and peripheral nervous system in humans and animals. The relevance of research directions to find the relationship between individual molecular genetic features of the SNARE complex and the development of neurodegenerative diseases is emphasized. The expediency of taking into account the variants and the level of expression of the genes encoding proteins of the SNARE complex for predicting the development and developing a personalized approach to the treatment of neurodegenerative diseases was noted.

Keywords: SNARE proteins, syntaxin-1, SNAP-25, Munc13-1, Munc18-1, synaptobrevin-2, neurodegenerative diseases, gene, polymorphism, personalized approach.

Введение. Нейродегенеративные заболевания – это патологии центральной и периферической нервной системы, характеризующиеся снижением функциональной активности нейронального компонента и приводящие к деменции и нарушению движений. Они возникают, как правило, из-за медленной прогрессирующей диффузной или генерализованной дегенерации клеточных элементов нервной системы независимо от возраста пациента. Наиболее распространенными нейродегенеративными заболеваниями среди взрослого населения рассматривают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз и другие [1]. В отношении указанных нозологий накоплено огромное количество данных о механизмах, лежащих в основе их развития. Все больше внимания исследователей уделено исследованиям особенностей и причинно-следственных связей нарушений и нормального функционирования системы нейротрансмиссии (синаптической передачи) [2].

Нейротрансмиссия регулируется несколькими факторами: доступностью, скоростью синтеза и высвобождением нейромедиаторов; величиной потенциала покоя и деполяризации мембраны постсинаптической клетки; количеством свободных постсинаптических рецепторов, а также особенностями удаления или дезактивации нейротрансмиттеров ферментами и/или пресинаптическим обратным захватом [3]. Одними из основных участников, обеспечивающих надлежащее высвобождение нейротрансмиттеров в синаптическую щель и передачу нервного импульса, являются везикуло-мембранные SNARE-белки (от англ. SNAP Soluble NSF (N-ethylmaleimide-sensitive factor) Attachment Protein Receptor), которые представлены последовательностями около 100-300 аминокислот. Именно с этими молекулами связывают процессы везикулярного транспорта, необходимого для перемещения веществ внутри клетки и их высвобождения в пресинаптическую щель [4].

В научной литературе появляется все больше данных об участии SNARE-белков в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [2, 5-7]. Однако причины, которые влияют на процессы нарушения регуляции и нормального функционирования SNARE-белков, до сих пор не ясны. Предполагается, что значительную роль в этом играют молекулярно-генетические особенности везикуло-мембранного SNARE-комплекса, которые определяются полиморфизмом и уровнем экспрессии соответствующих генов. Среди основных кандидатов к ключевым генам относят, кодирующие синтаксины 1 А (*STX1A*) и 1 В (*STX1B*), синтаксин-связывающий белок-1 / Munc18-1 (*STXBP1*), белок Munc13-1 (*UNC13A*), синаптосомно-ассоциированный белок SNAP25 (*SNAP25*) и синаптобrevин-2 (*VAMP2*).

Цель настоящего исследования состояла в проведении анализа данных о строении, функционировании и молекулярно-генетических особенностях везикуло-мембранного SNARE-комплекса для дальнейшего экспериментального обоснования генетических маркеров, позволяющих проводить оценку риска развития и выбор тактики лечения нейродегенеративных заболеваний у человека.

Материалы и методы. В исследовании выполнен обзор публикаций, посвященных структурным и функциональным молекулярно-генетическим особенностям везикуло-мембранного SNARE-комплекса, связанным с риском развития заболеваний нервной системы человека и животных.

Результаты. *Общая характеристика SNARE белков.* SNARE – суперсемейство белков, которые участвуют на всех этапах слияния внутриклеточных транспортных везикул с клеточной мембраной или органеллой-мишенью, в том числе с лизосомой. Это небольшие белки, которые различаются по структуре и размеру, но все они имеют эволюционно консервативный участок из 60-70 аминокислот, содержащий восемь гептоповторов. Такая последовательность аминокислот в SNARE белках обозначается как SNARE-мотив [8]. Количество SNARE белков различно для каждого организма. Например, их 25 у дрожжей и 36 у всех млекопитающих, включая человека, а у растений свыше 50.

Для каждого этапа слияния мембран требуется набор из SNARE-мотивов разных SNARE белков, при этом хотя бы один из этих белков должен обязательно быть «заякорен» на мембране. Мембранный транспорт обычно состоит из последовательных этапов, обеспечивающих отпочкование и транспорт везикулы, ее «заякорение» и последующее слияние с синаптической мембраной. SNARE белки участвуют в последнем этапе транспорта [9].

Функциональный транс-SNARE-комплекс образуется путем взаимодействия SNARE-мотивов белков противоположных мембран, что постепенно подтягивает N-концы молекул к

С-концам, заякоренным на мембране, таким образом, смыкая две мембраны вместе. SNARE белки претерпевают конформационные изменения, которые являются ключевыми в процессе слияния мембран везикулы и синапса [9].

SNARE белки, вовлеченные в процесс слияния синаптических везикул и секреторных гранул с мембраной нейроэндокринных клеток, обозначаются как нейрональные и включают: синтаксин-1 и SNAP-25, локализованные на пресинаптической мембране, а также синаптобrevин-2, локализованный на мембране везикулы. Действие на эти белки различных физиологически активных веществ приводит к полному блокированию синаптической нейротрансмиссии. Это подтверждает исключительно важную роль SNARE белков в функционировании синапсов [10]. С использованием генетически модифицированных животных было показано, что «выключение» нейрональных SNARE белков приводит к выраженному угнетению нейротрансмиссии за счет нарушения заключительного этапа высвобождения медиаторов [11]. К настоящему времени известны десятки нозологических форм патологий нервной системы [12-15] и фенотипических (в том числе психологических) особенностей [16-18], обусловленных молекулярно-генетическими особенностями SNARE белков.

Синтаксин-1 – трансмембранный белок, состоящий из 288 аминокислот, экспрессируется только в нейронах и нейроэндокринных клетках. Характеризуется высоким содержанием в тканях нервной системы – составляет примерно 1 % от всех белков мозга. Структура синтаксина-1 типична для большинства SNARE белков: SNARE-мотив окружен с одной стороны N-концевым регуляторным доменом (H_{abc}), а с другой стороны - С-концевым трансмембранным доменом (рисунок 1).

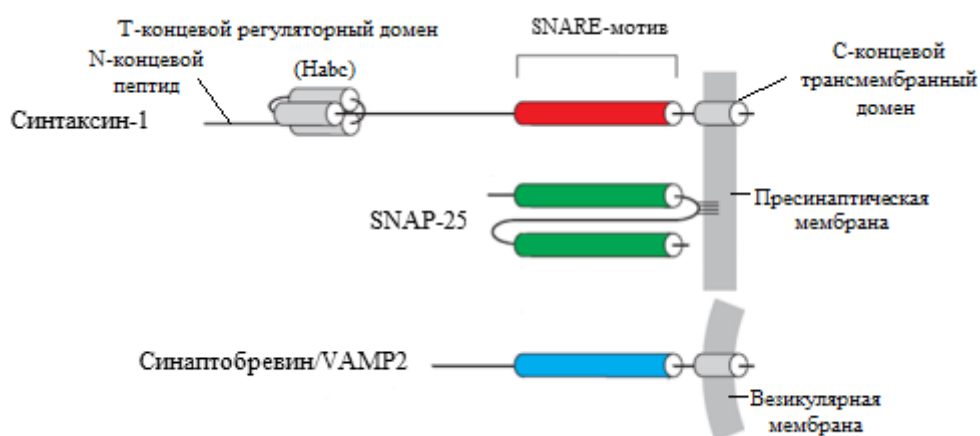


Рисунок 1 – Схема строения нейрональных SNARE белков

N-концевой домен синтаксина-1 состоит из двух участков: короткого N-концевого пептида, который поочередно связывается с синтаксин-связывающим белком (Munc18-1) и

Munc13-1 [19, 20], а также более крупного регуляторного H_{abc} -домена, состоящего из трех альфа-спиральных антипараллельных участков (Ha, Hb и Hc) и образующего винтовой пучок [21]. H_{abc} -домен в «закрытой» конформации синтаксина-1 блокирует его взаимодействие с одноименными доменами других белков SNARE комплекса. Считается, что «закрытая» конформация синтаксина-1 поддерживается исключительно белком Munc18-1. Однако некоторые исследователи не придерживаются мнения, что взаимодействие N-конца синтаксина-1 с белком Munc18-1 должно быть сопряжено со слиянием мембран [22]. В «открытой» конформации (за счет белка Munc13-1) синтаксин-1 способен образовать SNARE-комплекс [23]. Со стороны С-концевого домена синтаксин-1 связывается с белком синаптотагмином по кальций-зависимому механизму [24].

Среди разновидностей синтаксина-1 выделяют доминирующие паралоги, которые обозначают А и В. Они кодируются генами *STX1A* и *STX1B*, расположенными на седьмой (7q11.23) и 16 (16p11.2) хромосомах, соответственно. В онлайн базе данных однонуклеотидных вариантов (The Single Nucleotide Polymorphism Database, dbSNP) представлено свыше 4800 однонуклеотидных вариантов (SNV) гена *STX1A* [25] и 8700 вариантов гена *STX1B* [26]. Среди них встречаются варианты, ассоциированные с различными заболеваниями нервной системы. Так, варианты гена *STX1A* ассоциированы с риском развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (SNV rs3793243) [27], мигрени (SNV c.31-1811C>T) [28], нарушениями нервно-психического развития [29]. Мутации в гене *STX1B* (GLN56TER, SER47TER, VAL216GLU и др.) ассоциированы с фебрильными судорогами [13]. Высказаны предположения о возможной связи полиморфизма rs4889603 гена *STX1B* с болезнью Паркинсона [30].

Munc18-1 и *Munc13-1* играют важную взаимодополняющую роль в сборке комплекса SNARE. Munc18 (синтаксин-связывающий белок-1 – STXBP1), с одной стороны, препятствует начальному этапу сборки SNARE-комплекса (стабилизирует синтаксин-1 в закрытом состоянии), с другой – катализирует одну из стадий образования SNARE-комплекса. Munc18-1 повторно связывается с комплексом белков синтаксин–SNAP-25 с последующим образованием функционального SNARE-комплекса. Образование комплекса Munc18-1-синтаксин контролирует белок Munc13-1, который, связываясь с диацилглицеролом, вытесняет Munc18-1 из комплекса синтаксин- Munc18-1. В результате данных превращений С-терминальный участок Munc13-1 стабилизирует синтаксин-1 в открытой конформации [31].

Munc18-1 кодируется геном *STXBP1*, расположенным на 9 хромосоме (9q34.11). Мутации в гене *STXBP1* (GLY544ASP, CYS180TYR, MET443ARG и др.) вызывают развитие

ранней детской эпилептической энцефалопатии 4-го типа [32] – тяжелую форму эпилепсии, характеризующуюся частыми тоническими припадками у младенцев. Носительство указанных выше мутаций проявляется дебютом судорог в неонатальном периоде и глубокой умственной отсталостью. Указанный ген был идентифицирован в 2008 году как основная причина синдрома Охтаха [32]. С тех пор информация о его роли в развитии эпилептических энцефалопатий только пополнялась. В базе dbSNP [33] содержится информация о свыше семнадцати тысячах вариантов данного гена.

Munc13-1 считают основной нейрональной изоформой белка у млекопитающих, которая экспрессируется преимущественно в обонятельной луковице, полосатом теле, коре головного мозга, гиппокампе и мозжечке. Белок Munc13-1 кодируется геном *UNC13A* (19p13.11). В базе dbSNP [36] обнаруживается информация о двадцати тысячах вариантов данного гена. К настоящему времени в гене *UNC13A* идентифицированы две его патогенные мутации. Так, гомозиготная мутация (Gln102*) была выявлена у девочки с микроцефалией и тонким мозолистым телом. Фенотипически это проявлялось повышенной возбудимостью коры головного мозга, выраженной гипотонией, гипорефлексией и минимальной подвижностью [34]. Вторая гетерозиготная миссенс-мутация (P814L) была выявлена у ребенка с задержкой неврологического развития, умственной отсталостью, дискинезией, расстройством аутистического спектра и сопутствующим синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [35]. В результате данных наблюдений было высказано предположение, что мутации с потерей функции белка Munc13-1 вызывают нарушения развития нервной системы с тяжелой клинической симптоматикой.

SNAP-25 (от англ. Synaptosomal-Associated Protein, 25-kD) – синаптосомно-ассоциированный белок массой 25 кДа, состоящий из 208 аминокислот. Так же, как и синтаксин-1, белок SNAP-25 локализован на пресинаптических мембранах. Структурной особенностью SNAP-25 является то, что его два дистантно расположенных SNARE-мотива соединены между собой гибкой линкерной частью при отсутствии трансмембранного домена (рисунок 1). Линкер, который соединяет два SNARE-мотива, содержит четыре пальмитоильных остатка цистеина, с помощью которых белок закреплен на мембране. Наряду с этим, SNAP-25 может быть фосфорилирован АМФ-зависимой протеинкиназой и протеинкиназой С в позициях Thr138 и Ser187, соответственно. Указанные особенности лежат в основе регуляторных механизмов поддержания нормального уровня нейрональной возбудимости.

Существуют две изоформы (варианты сплайсинга мРНК) SNAP-25: SNAP-25a и SNAP-25b. Они различаются девятью аминокислотными остатками, включая повторную

локализацию одного из четырех пальмитоилированных остатков цистеина, участвующих в прикреплении к мембране. Стоит отметить, что экспрессия SNAP-25a происходит в основном на стадии эмбрионального развития и в периоды формирования нервной ткани. В нервной ткани взрослого человека отмечается минимальная экспрессия данной изоформы (за исключением гипофиза и надпочечников). SNAP-25b – наоборот, является основной изоформой, экспрессирующейся в зрелой нервной ткани и практически не обнаруживается во время эмбрионального развития [24, 37].

Известно, что нарушение функции SNAP-25 приводит к формированию грубой и зачастую несовместимой с жизнью патологии. Так, мыши, нокаутные по гену *SNAP-25*, погибают при рождении. Патологические изменения при дефиците белка SNAP25 наблюдаются уже на этапе эмбрионального развития: у гомозиготных особей отмечают характерную подвнутую форму тела, существенное отставание в росте, отсутствие подвижности неподвижны и сенсомоторных рефлексов в ответ на механические стимулы [38].

Ген *SNAP-25* расположен на хромосомном участке 20p12-p11.2. В базе dbSNP содержится информация о свыше восемнадцати тысячах его вариантов [39], часть которых ассоциирована с различными фенотипическими особенностями развития и заболеваниями нервной системы человека. Так, выявлены ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs363039, rs363043, rs363016 и rs363050 первого интрона гена *SNAP-25* с уровнем интеллекта [16], маркеров MnlI и DdeI, расположенных в 3'-нетранслируемой области гена, с когнитивными функциями (память, внимание) у больных шизофренией и здоровых лиц [40, 41], варианта rs362584 с нейротизмом личностных черт [42] и конвергентным мышлением [18]. При этом отмечена корреляция уровня белков SNAP-25 и синтаксина-1 с устойчивостью к развитию деменции и более высокими когнитивными показателями в старческом возрасте [43].

Данные мета-анализа указывают на сцепление содержащего ген *SNAP-25* с шизофренией [44]. Однако результаты исследования аналогичного объема данных методом ассоциаций данную связь не подтверждают [45]. Кроме того, в префронтальной (поле Бродмана 9) и поясной коре головного мозга больных шизофренией обнаружен повышенный уровень экспрессии *SNAP-25*, тогда как в ряде других областей головного мозга он остается сниженным [46]. Отмеченные наблюдения позволили предположить, что изменения уровней белка в разных зонах мозга отражают не только депрессию его выработки в некоторых нейронных сетях, но и гиперактивность других путей, которая является результатом действия компенсаторных механизмов при шизофрении [47].

Наряду с этим установлена ассоциация уровня белка SNAP-25 с развитием некоторых заболеваний. Steffensen с соавт. установили, что гетерозиготная делеция гена *SNAP-25* у мышей приводит к гиперактивному фенотипу, подобному СДВГ [15]. Следовательно, низкий уровень белка SNAP-25 может быть причиной гиперкинетического поведения, при этом, как уже упоминалось выше, гомозиготные делеции гена *SNAP-25* приводят к летальному исходу. Авторами было показано, что генетическая терапия с использованием трансгена *SNAP-25* у гетерозиготных мутантных мышей может восстановить их уровень активности до видовой нормы. Последующие исследования показали, что некоторые из вариантов гена *SNAP-25* у людей могут предрасполагать к СДВГ [48, 49].

Делеция изоформы SNAP-25b вызывает аномалии развития у мышей. Высокие уровни SNAP-25a и синтаксина, по-видимому, связаны с судорожными припадками, обнаруживаемыми при детской эпилепсии. Мыши с нокаутом *SNAP-25* обладают отличным от нормы фенотипическим поведением, сходным с клиническими проявлениями у пациентов с эпилепсией, а также с тревожностью [13].

Экспрессия белка SNAP-25 у новорожденных крыс может изменяться в зависимости от уровня половых гормонов. У самцов крыс, получавших антиэстрогеновый препарат, наблюдалось 30 %-ное снижение уровней SNAP-25, а у самок, получавших эстроген или тестостерон, наоборот, 30%-ное увеличение уровня белка [50]. Полученные результаты позволяют предположить, что синапсомные белки, такие как SNAP-25, зависят от уровней неонатальных гормонов во время развития мозга. Дополнительное исследование показало, что уровни SNAP-25 в гиппокампе мозга новорожденных мышей изменялись, если самка во время беременности подвергалась воздействию вируса гриппа человека [51].

Brinkmalm с соавт. установили, что у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдается более высокий уровень белка SNAP-25 в спинномозговой жидкости по сравнению с группой здоровых добровольцев. Кроме того, у некоторых пациентов с этим заболеванием в спинномозговой жидкости обнаружена мутантная форма белка SNAP-25 [52]. Другими авторами предложено использовать SNAP-25 в качестве биомаркера прогрессирования заболевания для пациентов с различными вариантами болезни Альцгеймера [53]. В работе Etain с соавт. был выявлен однонуклеотидный полиморфизм (rs6039769) в промоторе гена *SNAP-25*, который влиял на уровень экспрессии изоформы SNAP-25b в префронтальной коре, а кроме того часто обнаруживался в генотипе пациентов с ранним началом биполярного расстройства [54]. Установлена связь данного полиморфизма с увеличенным риском развития шизофрении [55].

Синаптобревин-2/VAMP2 – небольшой везикулярный SNARE-белок размером 118 аминокислот и массой 18 кДа, который экспрессируется преимущественно в нейронах и нейроэндокринных клетках, а также встречается во многих не нейрональных тканях, но в значительно меньших количествах. Синаптобревин-2 относится к семейству везикуло-ассоциированных мембранных белков (англ. Vesicle Associated Membrane Protein, VAMP) и содержит SNARE-мотив с короткой N-концевой областью, богатой пролином. Как и синтаксин 1, синаптобревин-2 обладает С-концевым трансмембранным доменом, который соединяется со SNARE-мотивом через короткий линкер (рисунок 1).

Синаптобревин-2 содержит пальмитоильные ацильные цепи на остатках цистеина в непосредственной близости от трансмембранного домена. Во многих нейробиологических исследованиях синаптобревин-2 используется в качестве маркерного белка при нормализации синаптических белков и характеристики состояния синапсов в исследуемой ткани. Белок синаптобревин-2 является жизненно важным, что подтверждено данными, полученными на генетически модифицированных животных: гомозиготные нокаутные по гену *VAMP2* мыши погибают непосредственно после рождения. Для новорожденных нокаутных мышей с гетерозиготными вариантами характерна закругленная форма тела с плечевым горбом, который, вероятно, вызывается избытком бурого жира в верхней части спины. Так как синаптобревин-2 экспрессируется и функционирует в эндокринных и жировых клетках, измененная форма тела может быть связана с нарушением регулируемого экзоцитоза в этих клетках [56].

Синаптобревин-2 кодируется геном *VAMP2*, расположенным на 17 хромосоме (17p13.1). В базе dbSNP доступна информация о его 1700 структурных вариантах [57], часть из которых ассоциирована с заболеваниями центральной нервной системы. Так, на сегодняшний день выявлено несколько патогенных миссенс-мутаций (приводящих к замене аминокислот) в гене *VAMP2* (SER75PRO, GLU78ALA, PHE77SER и другие) у пациентов с наследственным расстройством нервно-психического развития с гипотонией и аутизмом [12].

В ходе исследования молекулярно-генетических маркеров эпилепсии была получена значимая двулокусная модель, включающая два полиморфизма генов синтаксина-1 и синаптобревина (*STX1A*_rs4363087 | *VAMP2*_rs2278637). Использование данной модели позволило дифференцировать больных с различными типами эпилепсий от здоровых добровольцев [58]. В исследовании М. Yilmaz с соавт. была выявлена ассоциация инсерционно-делеционного полиморфизма (Ins/Del 26 п.н.) гена *VAMP2* с идиопатической генерализованной эпилепсией [59]. Авторами других работ была оценена связь данного

полиморфизма с СДВГ [60] и вниманием [61]. В результате анализа частот аллелей у здоровых лиц и пациентов с СДВГ были получены статистически значимые различия [60]. В ходе оценки зрительного избирательного внимания с учетом полиморфизма Ins/Del 26 п.н. гена *VAMP2* достоверных различий между пациентами с болезнью Альцгеймера и контролем установлено не было [61].

Резюмируя вышеизложенное, стоит отметить, что к настоящему времени идентифицировано существенное количество значимых вариантов генов, кодирующих основные белки SNARE-комплекса. Описаны различные фенотипические особенности и патологические состояния нервной системы, обусловленные полиморфизмом и уровнем экспрессии этих генов. Вместе с тем результаты некоторых исследований достаточно противоречивы и неоднозначны, а в отношении целого ряда нейродегенеративных заболеваний подобные исследования до настоящего времени вообще не проводились. В этой связи, изучение молекулярно-генетических особенностей SNARE-комплекса позволит расширить знания в области механизмов развития нейродегенеративных заболеваний и оценивать влияние на этот процесс различных физиологически-активных веществ, в том числе фармакологических средств, а также установить прогностические маркеры для оценки предрасположенности к патологиям нервной системы.

Заключение. В результате проведенного обзора рассмотрены строение, функционирование и молекулярно-генетические особенности везикуло-мембранного SNARE-комплекса. Показано, что гены, кодирующие SNARE-белки, обладают структурной вариабельностью, проявляющейся наличием большого количества вариантов, часть которых ассоциирована с некоторыми фенотипическими особенностями и различными патологическими состояниями. Проведенный теоретический анализ позволил выявить наиболее перспективные для дальнейших исследований гены-кандидаты SNARE-комплекса (*STX1A*, *STX1B*, *STXBP1*, *UNC13A*, *SNAP-25* и *VAMP2*), полиморфизм которых может обуславливать развитие нейродегенеративных заболеваний, эффективность применения физиологически-активных веществ, воздействующих на SNARE-белки. Наряду с этим стоит отметить, что уровень экспрессии генов SNARE-комплекса также может изменяться как при развитии патологий нервной системы, так и при применении фармакологических средств для их лечения. Полученные данные об уровне экспрессии могут быть использованы для оптимизации существующих и разработки новых, более эффективных средств (методов) лечения нейродегенеративных заболеваний. Генотипирование конкретного человека позволит получить прогностические данные о наличии предрасположенности к развитию заболевания, а также разработать схемы терапии, отличающиеся большей

индивидуальностью и эффективностью (персонализированный подход к терапии). Кроме того, данные знания могут использоваться для: выделения групп риска среди лиц опасных профессий; проведения профотбора среди работников, требующих конкретных индивидуальных качеств; обоснования стратегии применения профилактических и (или) лечебных мероприятий.

Литература

- 1 Dekkers MP, Nikolettou V, Barde YA. Cell biology in neuroscience: Death of developing neurons: new insights and implications for connectivity. *J Cell Biol.* 2013;203(3):385-393. doi:10.1083/jcb.201306136.
- 2 Margiotta A. Role of SNAREs in Neurodegenerative Diseases. *Cells.* 2021;10(5):991. Published 2021 Apr 23. doi:10.3390/cells10050991
- 3 Andreae LC, Burrone J. The role of spontaneous neurotransmission in synapse and circuit development. *J Neurosci Res.* 2018;96(3):354-359. doi:10.1002/jnr.24154
- 4 Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(7):a028035. Published 2017 Jul 5. doi:10.1101/cshperspect.a028035
- 5 Law C, Schaan Profes M, Levesque M, Kaltschmidt JA, Verhage M, Kania A. Normal Molecular Specification and Neurodegenerative Disease-Like Death of Spinal Neurons Lacking the SNARE-Associated Synaptic Protein Munc18-1. *J Neurosci.* 2016;36(2):561-576. doi:10.1523/JNEUROSCI.1964-15.2016
- 6 Santos TC, Wierda K, Broeke JH, Toonen RF, Verhage M. Early Golgi Abnormalities and Neurodegeneration upon Loss of Presynaptic Proteins Munc18-1, Syntaxin-1, or SNAP-25. *J Neurosci.* 2017;37(17):4525-4539. doi:10.1523/JNEUROSCI.3352-16.2017.
- 7 Zhang H, Therriault J, Kang MS, et al. Cerebrospinal fluid synaptosomal-associated protein 25 is a key player in synaptic degeneration in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):80. Published 2018 Aug 16. doi:10.1186/s13195-018-0407-6.
- 8 Brunger AT. Structure and function of SNARE and SNARE-interacting proteins. *Q Rev Biophys.* 2005;38(1):1-47. doi:10.1017/S0033583505004051
- 9 Jahn R, Scheller RH. SNAREs--engines for membrane fusion. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(9):631-643. doi:10.1038/nrm2002
- 10 Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev.* 2000;80(2):717-766. doi:10.1152/physrev.2000.80.2.717.
- 11 Borisovska M, Zhao Y, Tsytysura Y, et al. v-SNAREs control exocytosis of vesicles from priming to fusion. *EMBO J.* 2005;24(12):2114-2126. doi:10.1038/sj.emboj.7600696
- 12 Vesicle-associated membrane protein 2; VAMP2. Available at: <https://www.omim.org/entry/185881?search=vamp21&highlight=vamp2>.
- 13 Syntaxin 1B; STX1B. Available at: <https://www.omim.org/entry/601485?search=STX1B&highlight=stx1b>.

- 14 Syntaxin-binding protein 1; STXBP1. Available at:
<https://www.omim.org/entry/602926?search=STXBP1&highlight=stxbp1>.
- 15 Steffensen SC, Henriksen SJ, Wilson MC. Transgenic rescue of SNAP-25 restores dopamine-modulated synaptic transmission in the coloboma mutant. *Brain Res.* 1999;847(2):186-195. doi:10.1016/s0006-8993(99)02023-5.
- 16 Gosso MF, de Geus EJ, Polderman TJ, Boomsma DI, Heutink P, Posthuma D. Common variants underlying cognitive ability: further evidence for association between the SNAP-25 gene and cognition using a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Genes Brain Behav.* 2008;7(3):355-364. doi:10.1111/j.1601-183X.2007.00359.x.
- 17 Honer WG, Barr AM, Sawada K, et al. Cognitive reserve, presynaptic proteins and dementia in the elderly. *Transl Psychiatry.* 2012;2(5):e114. Published 2012 May 15. doi:10.1038/tp.2012.38.
- 18 Han W, Zhang M, Feng X, Gong G, Peng K, Zhang D. Genetic influences on creativity: an exploration of convergent and divergent thinking. *PeerJ.* 2018;6:e5403. Published 2018 Jul 30. doi:10.7717/peerj.5403.
- 19 Dulubova I, Khvotchev M, Liu S, Huryeva I, Südhof TC, Rizo J. Munc18-1 binds directly to the neuronal SNARE complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(8):2697-2702. doi:10.1073/pnas.0611318104.
- 20 Rickman C, Medine CN, Bergmann A, Duncan RR. Functionally and spatially distinct modes of munc18-syntaxin 1 interaction. *J Biol Chem.* 2007;282(16):12097-12103. doi:10.1074/jbc.M700227200.
- 21 Bracher A, Weissenhorn W. Crystal structure of the Habc domain of neuronal syntaxin from the squid *Loligo pealei* reveals conformational plasticity at its C-terminus. *BMC Struct Biol.* 2004;4:6. Published 2004 Mar 15. doi:10.1186/1472-6807-4-6.
- 22 Meijer M, Burkhardt P, de Wit H, Toonen RF, Fasshauer D, Verhage M. Munc18-1 mutations that strongly impair SNARE-complex binding support normal synaptic transmission. *EMBO J.* 2012;31(9):2156-2168. doi:10.1038/emboj.2012.72
- 23 Zhou P, Pang ZP, Yang X, et al. Syntaxin-1 N-peptide and Habc-domain perform distinct essential functions in synaptic vesicle fusion. *EMBO J.* 2013;32(1):159-171. doi:10.1038/emboj.2012.307.
- 24 Lang T, Jahn R. Core proteins of the secretory machinery. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(184):107-127. doi:10.1007/978-3-540-74805-2_5
- 25 Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?LinkName=gene_snp&from_uid=6804.
- 26 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=STX1B>.

27 Wang M, Gu X, Huang X, Zhang Q, Chen X, Wu J. STX1A gene variations contribute to the susceptibility of children attention-deficit/hyperactivity disorder: a case-control association study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(6):689-699. doi:10.1007/s00406-019-01010-3.

28 Kowalska M, Prendecki M, Kapelusiak-Pielok M, et al. Analysis of Genetic Variants in SCN1A, SCN2A, KCNK18, TRPA1 and STX1A as a Possible Marker of Migraine. *Curr Genomics*. 2020;21(3):224-236. doi:10.2174/1389202921666200415181222.

29 Reuter MS, Tawamie H, Buchert R, et al. Diagnostic Yield and Novel Candidate Genes by Exome Sequencing in 152 Consanguineous Families With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(3):293-299. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.3798.

30 Wang JY, Gong MY, Ye YL, et al. The RIT2 and STX1B polymorphisms are associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(3):300-302. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.12.006.

31 Rizo J, Xu J. The Synaptic Vesicle Release Machinery. *Annu Rev Biophys*. 2015;44:339-367. doi:10.1146/annurev-biophys-060414-034057.

32 Syntaxin-binding protein 1; STXBP1. Available at:
<https://www.omim.org/entry/602926?search=STXBP1&highlight=stxbp1>.

33 Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?LinkName=gene_snp&from_uid=6812.

34 Engel AG, Selcen D, Shen XM, Milone M, Harper CM. Loss of MUNC13-1 function causes microcephaly, cortical hyperexcitability, and fatal myasthenia. *Neurol Genet*. 2016;2(5):e105. Published 2016 Sep 8. doi:10.1212/NXG.0000000000000105.

35 Lipstein N, Verhoeven-Duif NM, Michelassi FE, et al. Synaptic UNC13A protein variant causes increased neurotransmission and dyskinetic movement disorder. *J Clin Invest*. 2017;127(3):1005-1018. doi:10.1172/JCI90259.

36 Available at:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?LinkName=gene_snp&from_uid=23025.

37 Available at:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S03064522183061837via%3Dihub>

38 Washbourne P, Thompson PM, Carta M, et al. Genetic ablation of the t-SNARE SNAP-25 distinguishes mechanisms of neuroexocytosis. *Nat Neurosci*. 2002;5(1):19-26. doi:10.1038/nn783.

39 Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?LinkName=gene_snp&from_uid=6616.

40 Голимбет, В.Е. Связь полиморфизма гена синапсомного белка (SNAP-25) с вербальной памятью и вниманием у больных эндогенными психозами и психически здоровых людей / В.Е. Голимбет и др. // Журн. неврол. и психиат. – 2009. – Т. 109. – С 59-63.

41 Spellmann I, Müller N, Musil R, et al. Associations of SNAP-25 polymorphisms with cognitive dysfunctions in Caucasian patients with schizophrenia during a brief trial of treatment with atypical antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258(6):335-344. doi:10.1007/s00406-007-0800-9.

42 Terracciano A, Sanna S, Uda M, et al. Genome-wide association scan for five major dimensions of personality. *Mol Psychiatry.* 2010;15(6):647-656. doi:10.1038/mp.2008.113.

43 Honer WG, Barr AM, Sawada K, et al. Cognitive reserve, presynaptic proteins and dementia in the elderly. *Transl Psychiatry.* 2012;2(5):e114. Published 2012 May 15. doi:10.1038/tp.2012.38

44 Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2003;73(1):34-48. doi:10.1086/376549.

45 Tachikawa H, Harada S, Kawanishi Y, Okubo T, Suzuki T. Polymorphism of the 5'-upstream region of the human SNAP-25 gene: an association analysis with schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2001;43(3):131-133. doi:10.1159/000054880.

46 Thompson PM, Sower AC, Perrone-Bizzozero NI. Altered levels of the synaptosomal associated protein SNAP-25 in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1998;43(4):239-243. doi:10.1016/S0006-3223(97)00204-7.

47 Thompson PM, Egbufoama S, Vawter MP. SNAP-25 reduction in the hippocampus of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(3):411-417. doi:10.1016/S0278-5846(03)00027-7.

48 Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol Psychiatry.* 2002;7(8):913-917. doi:10.1038/sj.mp.4001092.

49 Mill J, Curran S, Kent L, et al. Association study of a SNAP-25 microsatellite and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet.* 2002;114(3):269-271. doi:10.1002/ajmg.10253.

50 Lustig RH, Hua P, Wilson MC, Federoff HJ. Ontogeny, sex dimorphism, and neonatal sex hormone determination of synapse-associated messenger RNAs in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1993;20(1-2):101-110. doi:10.1016/0169-328x(93)90114-5.

51 Fatemi SH, Sidwell R, Kist D, et al. Differential expression of synaptosome-associated protein 25 kDa [SNAP-25] in hippocampi of neonatal mice following exposure to human influenza virus in utero. *Brain Res.* 1998;800(1):1-9. doi:10.1016/s0006-8993(98)00450-8.

52 Brinkmalm A, Brinkmalm G, Honer WG, et al. SNAP-25 is a promising novel cerebrospinal fluid biomarker for synapse degeneration in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2014;9:53. Published 2014 Nov 23. doi:10.1186/1750-1326-9-53.

53 Öhrfelt A, Brinkmalm A, Dumurgier J, et al. A Novel ELISA for the Measurement of Cerebrospinal Fluid SNAP-25 in Patients with Alzheimer's Disease. *Neuroscience.* 2019;420:136-144. doi:10.1016/j.neuroscience.2018.11.038.

54 Etain B, Dumaine A, Mathieu F, et al. A SNAP25 promoter variant is associated with early-onset bipolar disorder and a high expression level in brain. *Mol Psychiatry.* 2010;15(7):748-755. doi:10.1038/mp.2008.148.

55 Houenou J, Boigontier J, Henrion A, et al. A Multilevel Functional Study of a SNAP25 At-Risk Variant for Bipolar Disorder and Schizophrenia. *J Neurosci.* 2017;37(43):10389-10397. doi:10.1523/JNEUROSCI.1040-17.2017

56 Schoch S, Deák F, Königstorfer A, et al. SNARE function analyzed in synaptobrevin/VAMP knockout mice. *Science.* 2001;294(5544):1117-1122. doi:10.1126/science.1064335.

57 Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?LinkName=gene_snp&from_uid=6844.

58 Baghel R, Grover S, Kaur H, et al. Synergistic association of STX1A and VAMP2 with cryptogenic epilepsy in North Indian population. *Brain Behav.* 2016;6(7):e00490. Published 2016 Jun 14. doi:10.1002/brb3.490.

59 Yilmaz M, Edgunlu TG, Yilmaz N, et al. Genetic variants of synaptic vesicle and presynaptic plasma membrane proteins in idiopathic generalized epilepsy. *J Recept Signal Transduct Res.* 2014;34(1):38-43. doi:10.3109/10799893.2013.848893.

60 Gao Q, Liu L, Chen Y, et al. Synaptosome-related (SNARE) genes and their interactions contribute to the susceptibility and working memory of attention-deficit/hyperactivity disorder in males. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015;57:132-139. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.11.001.

61 Gao Q, Liu L, Chen Y, et al. Synaptosome-related (SNARE) genes and their interactions contribute to the susceptibility and working memory of attention-deficit/hyperactivity disorder in males. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015;57:132-139. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.11.001.