

# **Neurodegenerasi dan Ekspresi Gen Alpha Synuclein (SNCA)**

Arief Budi Yulianti

D86.0.046/0409076001



Bagian Biologi Medik dan Histologi,  
Fakultas Kedokteran, Unisba

2014

## 1. Latar Belakang.

Penuaan atau dalam biologi lebih dikenal dengan istilah *senescence*, yaitu proses perubahan biologis sejalan dengan usia suatu organisme. Proses perubahan ini akan dimulai dari perubahan metabolisme dengan terjadinya kerusakan secara kimiawi, kemudian diikuti dengan kerusakan sel, dilanjutkan dengan kerusakan jaringan dan organ. Proses perubahan ini bersifat akumulatif dan akan menyebabkan perubahan secara fisik, psikologi dan sosial.

Neurodegenerasi adalah proses penurunan secara progresif struktur dan fungsi sel syaraf, yang diikuti dengan kematiannya. Penyebab terjadinya neurodegenerasi dapat terjadi karena terjadinya mutasi gen, seperti *repeated tree nucleotide*, CAG, yang menyebabkan penyakit Poly Q, kelainan pada mekanisme intraselular melalui *protein degradation pathway*, mitokondria yang tidak berfungsi akan menyebabkan stress-oksidatif, program kematian sel yang disebabkan kerusakan sel atau suatu penyakit, dan transport aksonal yang disebabkan adanya pembengkakan axonal, sehingga terjadi akumulasi organel.

Protein alpha synuclein (SNAC) atau alpha-syn adalah protein sinaptik yang berperan dalam transmisi sinaptik, plastisiti dan neuroproteksi. Akumulasi protein alpha-syn akan menyebabkan terbentuknya *lewy bodies* dan *lewy nuerites* pada penyakit Parkinson, demensia, sistem atrofi multipel dan penyakit Alzheimer. Protein alpha-syn juga berperan dalam penyakit neurodegeneratif yang berasosiasi dengan penurunan kemampuan kognitif. (Gureviciene,dkk, 2008).

Penuaan berasosiasi dengan perubahan plastisiti neural atau perubahan selular, yang secara langsung akan mempengaruhi mekanisme plastisiti, ini yang menyebabkan terjadi penurunan kemampuan kognitif, walaupun ada perubahan neurologis yang terjadi selama proses penuaan, seperti dalam *age-associated disorder*, pada penyakit Alzheimer dan Parkinson.

Suatu hipotesa mengatakan bahwa alpha-syn memperpanjang sinaptik plastisi dan berasosiasi dengan penyakit neurodegeneratif. Paper ini akan membahas peran protein alpha-syn dan ekspresi gennya yang dapat memicu terjadinya penyakit neurodegeneratif.

## 2. Penuaan.

Dalam biologi proses menjadi tua dapat dibedakan antara penuaan tingkat selular, yaitu fenomena dimana kemampuan sel untuk membelah menjadi menurun dan ini ditandai dengan memendeknya telomere setiap siklus sel, saat telomere menjadi sangat pendek, maka terjadi kematian sel (Baird, D.M, dkk, 2004). Penuaan tingkat organisme, dimana terjadi penurunan kemampuan menghadapi stres dan terjadi ketidakseimbangan homeostatis yang akan meningkatkan resiko terjadi penyakit.

Proses biologi, yang dapat menerangkan mekanisme menjadi tua, tidak banyak diketahui, dan ada beberapa hipotesa tentang proses penuaan secara biologi, antara lain,

- a. *Telomere Theory*, telomere adalah ujung DNA, pemendekan telomere mengaktifkan mekanisme pertahanan untuk pembelahan berikutnya.
- b. *Reproductive-Cell Cycle Theory*, idenya adalah bahwa penuaan diatur oleh hormon reproduktif, yang aktivitasnya *antagonistic pleiotropic* dengan signaling siklus sel, yang merangsang pertumbuhan pada awal kehidupan dan pada akhir kehidupan akan didegradasi, sehingga mengalami proses penuaan.
- c. *Wear-and-Tear Theory*, idenya adalah perubahan yang terjadi berasosiasi dengan penuaan, menghasilkan perubahan yang merusak dan berakumulasi setiap saat.
- d. *Somatic Mutation Theory*, idenya adalah bahwa penuaan sebagai hasil kerusakan integritas genetik sel tubuh.
- e. *Error Accumulation Theory*, idenya adalah, bahwa penuaan hasil dari kesempatan kejadian proofreading mechanism, yang akan merusak kode genetik secara bertahap.
- f. *Accumulative-Waste Theory*, idenya adalah dalam proses penuaan sel menimbun waste product, yang berlawanan dengan metabolisme.
- g. *Autoimmune Theory*, idenya adalah penuaan meningkatkan autoantibodies, yang menyerang jaringannya sendiri, ini berasosiasi dengan sejumlah penyakit, antara lain atrophic gastritis.
- h. *Free-Radical Theory*, idenya adalah radikal bebas, yang merupakan molekul organik yang aktif dan tidak stabil yang menyebabkan kerusakan, yang memberikan symptom penuaan.

- i. *Mitohormesis*, idenya adalah restricting calories, mempertahankan jumlah nutrisi yang mencukupi akan memperpanjang lifespan.
- j. *Misrepair-Accumulation Theory*, idenya adalah penuaan merupakan akumulasi dari misrepair, yang menggambarkan struktur yang salah setelah diperbaiki, artinya jika kerusakan tidak dapat diperbaiki maka ini merupakan ancaman, Dengan demikian penuaan adalah efek samping dari pertahanan hidup. Jadi misrepair memerankan mekanisme, dimana organisme tidak diprogram untuk mati, tetapi mempertahankan hidup selama mungkin, dan penuaan adalah harga yang harus dibayar.

### 3. Neurodegenerasi.

Perubahan struktur dan fungsi sel syaraf secara progres, memberi pengertian bahwa perubahan ini berjalan seiring dengan waktu, artinya ada korelasi yang positif antara kerusakan sel syaraf dengan proses penuaan. Proses terjadinya neurodegenerasi dapat dikelompokkan (gambar 1), antara lain,

#### a. *Genetic Mutation.*

Pengulangan tiga urutan nukleotida, CAG, yang mengkode glutamin, sehingga terbentuk poliglutamin (Poli-Q), yang bersifat toksik. Kelainan genetik lainnya adalah teragregasinya protein alpha-syn, protein berbentuk serat yang tidak larut, membentuk *lewy bodies*, menyebabkan penyakit Parkinson, demensia dengan *lewy bodies* atau atrofi multiple-system.

#### b. *Intracellular Mechanism.*

Protein yang terakumulasi akan didegradasi melalui proses *Protein Degradation Pathway*, yaitu *ubiquitin proteasome*, agregat protein diikat oleh ubiquitin, maka protein tersebut akan didegradasi, atau proses *autophagy*, melalui *lisosom pathway* dan diikuti dengan program kematian sel, melalui makrofag atau *chaperone mediated autophagy*.

#### c. *Mitochondria Dysfunction.*

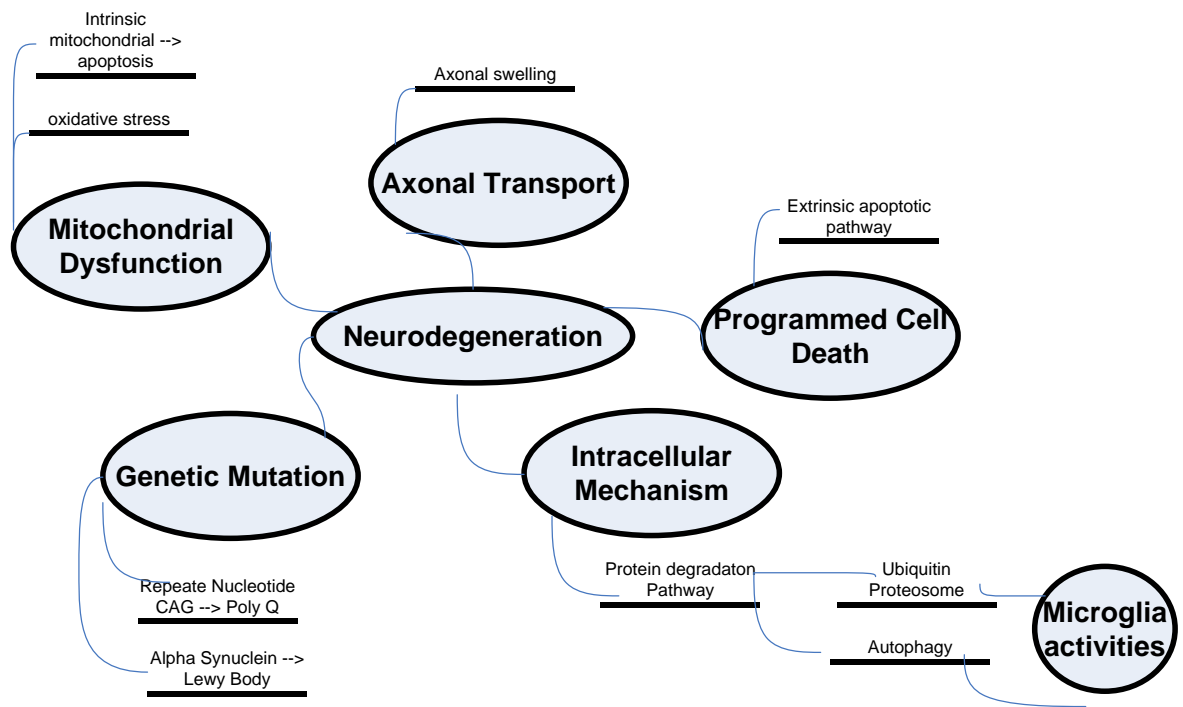
Faktor intrinsik mitokondria mengaktifkan *apoptosis pathway*, melalui caspase 9 dan mitokondria mensintesis sitrokrom-c. Atau meningkatnya *Reaction Oxygen Species (ROS)* karena adanya *stress oxidative*.

d. *Axonal Transport*.

Terjadi pembengkakan sel syaraf, menyebabkan organel terakumulasi.

e. *Programmers cell death*

Kerusakan sel atau penyakit mengaktifkan program kematian sel (apoptosis)



Gambar 1: Proses terjadinya neurodegenerasi.

#### 4. Protein Alpha Synuclein (SNCA)

Protein manusia yang dikode oleh gen SNCA terletak pada kromosom 4 dengan panjang antara 90.87- 90.98 Mb (gambar2). Fragmen dari alpha-syn, merupakan komponen non abeta (NAC), yang menyebabkan penyakit Alzheimer. Asalnya ditemukan pada *amyloid enriched fraction* yang merupakan fragmen dari protein precursor (NACP).

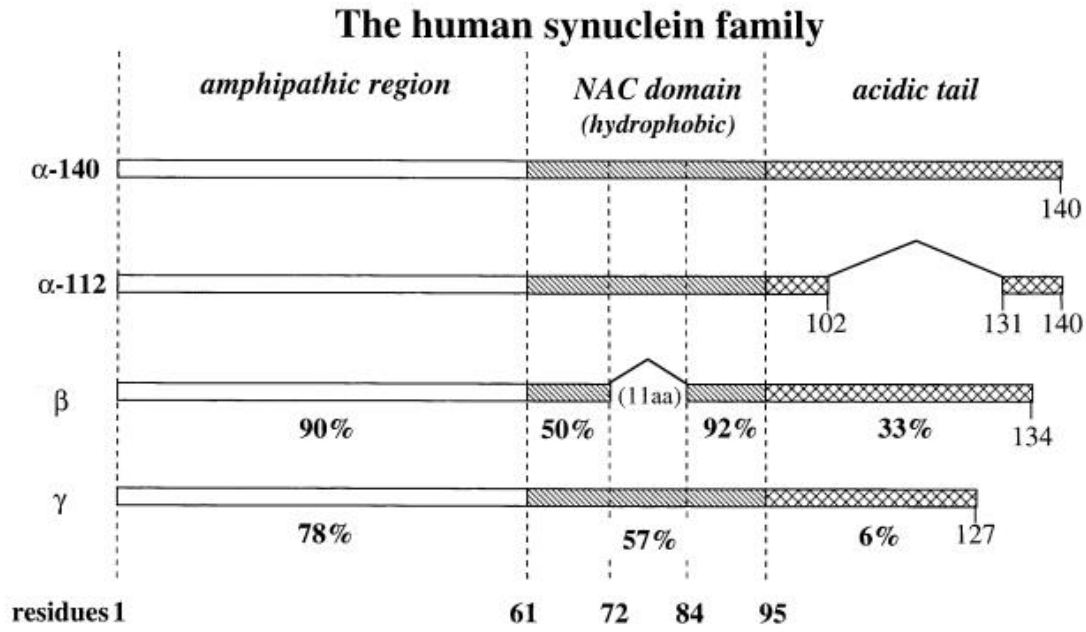
Ekspresi gen SNCA menghasilkan protein alpha-syn, yang merupakan protein neuronal. Distribusinya, sebanyak 1 % berada di sitosol, dan di jaringan, seperti pada neocortex, hippocampus. Substantia nigra, thalamus, cerebellum, termasuk pada sel-sel glial dan melanosit (Croisier, dkk, 2006). Protein ini juga terdapat di nukleus sel syaraf otak mamalia, dan dominan pada terminal presinapsic, dapat bebas atau terikat pada membran plasma, kurang lebih 15%.

Protein alpha-syn mempunyai bentuk isoform, karena terjadi *alternative splicing*. Bentuk utama adalah protein alpha-syn- 140, bentuk kedua, adalah alpha-syn-126, dimana axon ke-3 hilang, juga kekurangan 41-54 residu dan bentuk ketiga, adalah alpha-syn-112, dimana axon ke-5 hilang dan kekurangan residu 103-130.



Gambar 2. Struktur protein alpha-synuclein.

Pada manusia alpha-syn terdiri dari  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  dan terletak pada kromosom 4q21,5q35 dan 10q23, secara berurutan (gambar3)

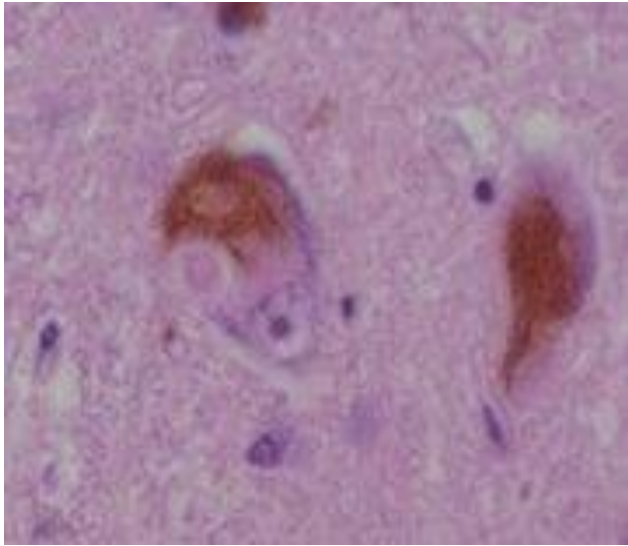


Gambar 3: Variasi protein alpha-syn pada manusia.

## 5. Alpha Synuclein dan Kematian Sel Syaraf.

Fenomena umum pada penyakit degeneratif adalah sekelompok sel syaraf tertentu kehilangan fungsinya secara progresif, tetapi mekanisme penyebab kematian sel syaraf belum banyak dimengerti. Secara umum penyebab terjadinya neurodegeneratif masih tidak jelas, dan alasan lain, adalah terjadi mutasi gen memicu terjadinya penyakit tersebut (Singleton, dkk, 2004; Cookson, 2009).

Pada penyakit Parkinson, salah satu penyakit neurodegeneratif, adalah kehilangan sel dopamine di striatum disebabkan karena kehilangan dopaminergic di substantia nigra pars compacta (Galvin, 2006) Secara patologis diketahui bahwa disepanjang daerah kematian sel terbentuk formasi lewy bodies dan lewy neuritis. Lewy bodies adalah deposit intraselular dari protein dan lipid, dapat dilihat dengan pewarnaan eosin (gambar 4), atau lebih sensitif dengan pewarnaan immunohistokimia.



Gambar 4 : Lewy bodies, merupakan agregat protein yang berada di sel syaraf.

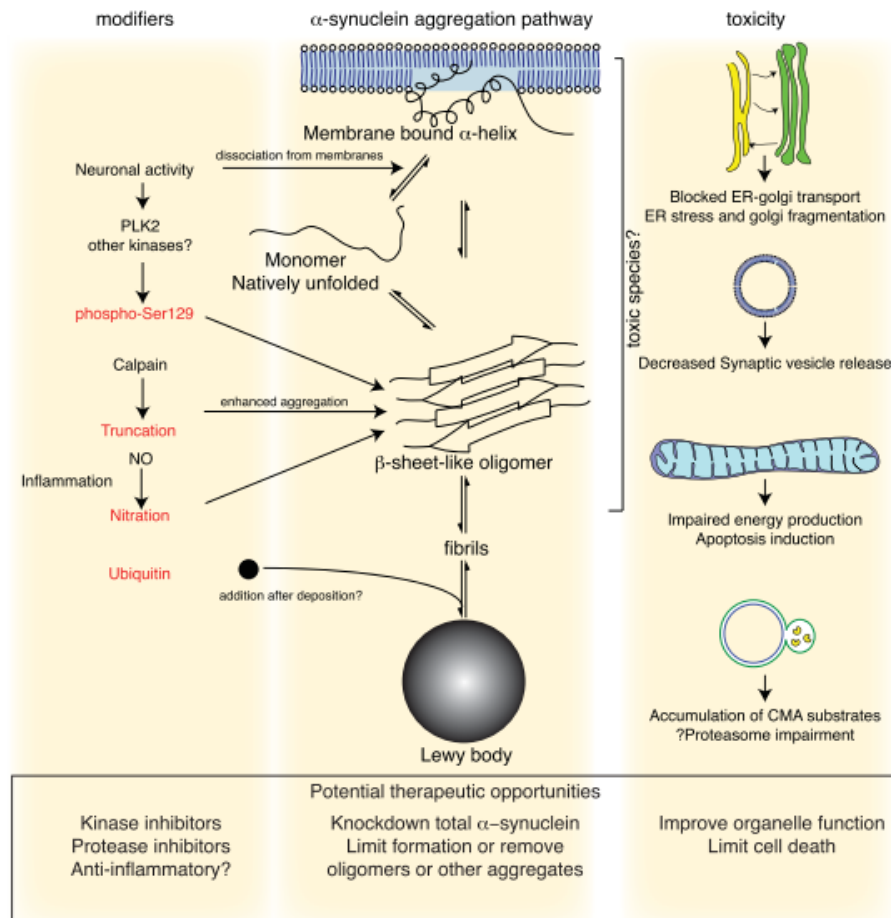
Dengan menggunakan mikroskop elektron, lewy bodies diketahui dengan struktur berserat membentuk core dan halo(Cookson, 2009).

Protein alpha-syn terdeposit di dalam lewy bodies ( Lucking, dkk, 2000; Yamaguchi, dkk,2005; Ding, Z.T, dkk, 2006; Daher, dkk, 2009). Hal ini terjadi karena terjadi point mutasi pada gen SNCA di A53T, dimana terjadi pertukaran antara alanin dan threonine, sedangkan pada titik A30P dan E43K, terjadi pada *family tract* yang lain. Perbedaan mutasi ini diketahui menyebabkan fenotip yang berbeda dari penyakit Parkinson, terjadi perbedaan dari deposit alpha-syn dan gejala klinik, yang terkait dengan keterlibatan sistem *non-dopaminergic*.

Penggunaan tikus trasngenik, untuk mengetahui peran protein alpha-syn dalam menginduksi terjadinya kerusakan sel syaraf dan terjadi degenerasi karena gangguan fungsi yang bersifat toksik. Pathophysiology mengungkapkan bahwa pemutusan dari urutan C terminal, mendapatkan varian,yaitu alpha-syn 119, alpha-syn 112 dan alpha-syn 123, banyak ditemukan pada jaringan otak manusia dengan penyakit Parkinson dan alpha-syn tikus trasngenik ditemukan peningkatan jumlah lewy bodies (Daher, dkk, 2009).



Protein alpha-syn bersifat toksik (gambar5), karena protein ini cenderung melakukan self-association dan cenderung melakukan agregasi membentuk fibril (Cookson,2009).



Gambar 5 : Bagan Alpha-synuclein bersifat toksik.

Dari gambar 4, jalur tengah, diketahui monomerik alpha-syn *unfolded* di sitosol atau mengikat pada membran plasma. Protein ini akan beragregasi menjadi oligomerik membentuk  $\beta$ -sheet like berinteraksi menjadi molekul yang besar membentuk fibril yang tidak larut. Alpha-syn dapat berikatan dengan lipid pada membran, sehingga membentuk *pore like structure*, sehingga alpha-syn akan mudah terdeposit menjadi struktur yang toksik seperti lewy bodies. Pada gambar 5 jalur kiri, aktivitas elektrik di sel syaraf berasosiasi dengan

alpha-syn beserta vesikel membentuk *polo like kinase 2*(PKL2) dengan reaksi fosforilasi akan meningkatkan terjadinya agregasi protein. Kinase yang lain dengan protease dan nitrat membentuk NO yang menyebabkan terjadi inflamasi, ini juga menyebabkan protein alpha-syn teragregasi. Pada gambar 5, jalur kanan, Protein alpha-syn memediasi terjadi toksisitas dengan melibatkan retikulum endoplasma-badan golgi, sinaptik vesikel, mitokondria dan lisosom dan proteolitik yang lain yang menyebabkan protein alpha-syn efeknya merugikan.

## 6. Penutup.

Salah satu teori penuaan sitem biologi adalah *Misrepair-Accumulation Theory*, menggambarkan sejalan dengan penambahan usia banyak terjadi akumulasi protein yang tidak dapat lagi diperbaiki. Penyakit Parkinson, salah satu penyakit degeneratif, disebabkan oleh agregasi protein alpha-syn yang mengalami mutasi titik, sehingga menjadi toksik dan menyebabkan kematian sel di bagian substantia nigra pars compacta.

## 7. Daftar Pustaka.

1. Baird,D.M; Davis,T; Rowson,J; Jones,C.J;Kipling,D, (2004) Normal Telomere Erosion Rates at the Single Cell Level in Werner Syndrome Fibroblast Cell. Human Molecular Genetics, Vol 13, No 14: 1515-1524
2. Cookson, M.R. (2009). Alpha Synuclein and Neuronal Cell Death. Molecular Neurodegeneration, 4:9:1-14
3. Croisier, E; Graeber,M.B. (2006). Glial degeneration and Reactive Gliosis in Alpha-synucleinopathies : The emerging Concept of Primary Gliodegeneration. Acta Neuropathol. 112: 517-530
4. Daher,J.P.L;Ying,M;Banerjee, R;Mcdonald,R.S;Hahn,M.D;Yang,L; Beal,M.F; Thomas,B; Dawson,V.L; Dawson, T.M and Moore,D.J. (2009). Conditional Transgenic Mice Expressing C-terminally Truncated Human  $\alpha$ -Synuclein ( $\alpha$ -Syn119) Exhibit Reduce Striatal Dopamine without Loss of Nigrostriatal Pathway Dopaminergic Neuron. Molecular Neurodegeneration, 4:34:1-14

5. Ding, Z.T; Wang, Y; Jiang, Y.P; Hanzhizuma, Y; Yoshida, M; Mimoru, M; Inagaki, T and Iwase, T. (2006). Characteristics of Alpha-synucleinopathy in Centenarians. *Acta Neuropathol* 111: 450-458.
6. Galvin, J.E. (2006). Interaction of alpha-synuclein and dopamine metabolites in the pathogenesis of Parkinson's disease: a case for the selective vulnerability of the substantia nigra. *Acta Neuropathol* 112: 115-126
7. Gureviciene, I; Gurevicius, K; Tanila, H. (2009) Aging and  $\alpha$  Synuclein Affect Synaptic Plasticity in the Dentate Gyrus. *J Neural Transm* 116 :13-22.
8. Lücking C. B., and Brice, A. (2000) Alpha-Synuclein and Parkinson's Disease. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* Vol. 57: 1894–1908
9. Singleton, A; Myers, A and Hardy, J. (2004). The law of mass action applied to neurodegenerative disease: a hypothesis concerning the etiology and pathogenesis of complex diseases. *Human Molecular Genetics*, Vol. 13 : 1-4.
10. Yamaguchi, K; Cochran, E.J; Murrell, J.R; Polymeropoulos, M.H; Shannon, K.M; Crowther, R.A; Goedert, M; Ghetti, B. (2005). Abundant Neuritic Inclusions and Microvacuolar Changes in a Case of Diffuse Lewy Bodies Disease with A53T Mutation in the  $\alpha$ -Synuclein Gene. *Acta Neuropathol* 110:298-305