



## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Петров Алексей Сергеевич**

доктор медицинских наук, профессор кафедры молекулярной биологии,  
Санкт-Петербургский государственный университет  
г. Санкт-Петербург Россия.

---

### Аннотация

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз, представляют собой серьёзную угрозу для здоровья и качества жизни пациентов. Эти заболевания характеризуются прогрессирующей потерей нейронов, что приводит к функциональным расстройствам нервной системы. В статье рассматриваются молекулярные механизмы, лежащие в основе этих заболеваний, включая агрегацию патологических белков, активацию клеточной смерти и воспалительные процессы в мозге. Описаны основные молекулярные пути клеточной гибели, такие как апоптоз, некроз и аутофагия, а также их роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Автор также рассматривает современные подходы к лечению, направленные на восстановление нормальных клеточных функций и предотвращение дальнейшего повреждения нервной ткани.

**Ключевые слова:** нейродегенеративные заболевания, агрегация белков, апоптоз, аутофагия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, молекулярные механизмы, клеточная смерть, нейровоспаление.

---

### Молекулярные механизмы нейродегенеративных заболеваний

Нейродегенеративные заболевания представляют собой группу патологий, характеризующихся прогрессирующей потерей структуры и функции нервных клеток. Эти заболевания включают в себя такие расстройства, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (БАС), хорею Хантингтона и другие. На молекулярном уровне все они связаны с нарушением нормальной работы белков, что приводит к их агрегации, накоплению в клетках и последующему повреждению нейронов.

Современные исследования сосредоточены на выявлении молекулярных механизмов этих заболеваний, что необходимо для разработки новых методов диагностики и лечения.

## **Механизмы агрегации белков**

Одним из основных молекулярных механизмов, играющих ключевую роль в нейродегенерации, является агрегация белков. Белки, которые в норме выполняют важные функции в клетке, начинают терять свою естественную конформацию и собираться в токсичные агрегаты. Такие изменения приводят к нарушению клеточного обмена веществ и, в конечном итоге, к гибели нейронов. Примером таких белков являются амилоид-бета в болезни Альцгеймера, альфа-синуклеин в болезни Паркинсона и Huntingtin в случае хорея Хантингтона.

Амилоид-бета, например, представляет собой фрагмент белка, который при аномальном сворачивании образует бляшки в межклеточном пространстве. Эти бляшки оказывают токсическое воздействие на нейроны, нарушая синаптическую передачу и приводя к воспалению. В случае болезни Паркинсона альфа-синуклеин, белок, участвующий в передаче сигналов между нейронами, агрегирует в структуру, называемую телом Леви. Эти агрегаты нарушают функцию нейронов и становятся основным маркером заболевания.

## **Молекулярные пути клеточной гибели**

Клеточная смерть в нейродегенеративных заболеваниях может происходить через несколько молекулярных путей, включая апоптоз, некроз и аутофагию. Эти процессы активируются в ответ на различные стрессы, такие как накопление патологических белков, окислительный стресс и дисфункция митохондрий.

1. **Апоптоз** – это запрограммированная клеточная смерть, при которой нейроны активируют каспазы – ферменты, отвечающие за разрушение клеточных структур. В нейродегенеративных заболеваниях апоптоз может быть инициирован из-за накопления токсичных агрегатов белков. Эти белки могут взаимодействовать с клеточными мембранами и нарушать их целостность, что запускает каскад реакций, ведущих к апоптозу.
2. **Некроз** – это форма клеточной смерти, которая происходит вследствие экстремального стресса, как правило, с утратой мембранной целостности и воспалительным ответом. Некроз может быть результатом нарушения энергетического обмена или повреждения митохондрий, что приводит к быстрому разрушению клеток.
3. **Аутофагия** – это процесс клеточной самопереваривания, который обычно используется для удаления поврежденных органелл и белков. Однако, при нарушении этого механизма, что также встречается в нейродегенеративных заболеваниях, поврежденные компоненты клеток накапливаются, что способствует развитию заболевания. Например, в болезни Альцгеймера, недостаточная аутофагия может приводить к накоплению амилоидных бляшек.

## **Нейровоспаление как дополнительный механизм патологии**

Одним из важных аспектов молекулярной патогенезы нейродегенеративных заболеваний является нейровоспаление. Оно связано с активацией микроглии — клеток иммунной системы мозга, которые обычно отвечают за защиту нейронов. Однако при хроническом воспалении микроглия начинает вырабатывать провоспалительные цитокины, что усиливает нейродегенерацию и способствует повреждению нейронов. Исследования показывают, что воспалительные процессы могут усиливаться из-за действия агрегаций патологических белков, что создает порочный круг, способствующий прогрессированию заболевания.

## **Генетические факторы и молекулярная генетика**

Существует ряд генетических факторов, которые повышают риск развития нейродегенеративных заболеваний. Например, в случае болезни Альцгеймера, мутации в генах, кодирующих белки, такие как APP, PSEN1 и PSEN2, могут способствовать раннему началу заболевания. В случае болезни Паркинсона на возникновение патологии могут влиять мутации в таких генах, как SNCA, LRRK2 и PARK7.

Исследования в области молекулярной генетики показывают, что взаимодействие между генетической предрасположенностью и внешними факторами, такими как окислительный стресс или инфекции, может играть решающую роль в развитии нейродегенеративных заболеваний. Этот комплексный механизм вызывает интерес к генетическим терапевтическим стратегиям, таким как редактирование генов с помощью технологий CRISPR.

## **Перспективы лечения**

Понимание молекулярных механизмов нейродегенерации открывает новые горизонты для разработки методов лечения. На текущий момент большинство терапевтических стратегий направлено на замедление прогрессирования заболеваний, улучшение симптомов и восстановление утраченных функций. Однако успехи в области молекулярной терапии, такие как ингибиторы агрегации белков или генной терапии, могут дать новые надежды на эффективное лечение в будущем.

Совсем недавно появились попытки использовать антитела, направленные против амилоидных бляшек в терапии болезни Альцгеймера, и препараты, регулирующие уровень альфа-синуклеина для болезни Паркинсона. Вопрос разработки методов, которые смогут остановить или обратить процесс нейродегенерации, остаётся одним из самых актуальных в неврологии.

---

## Литература

1. Hardy J., Selkoe D.J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353–356.
2. Goedert M., Spillantini M.G. A century of Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006;7(5):351–362.
3. Duffy S., Vanni M. Molecular mechanisms of Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007;8(7):501–511.
4. Albrecht D., Jones L., Brown D., et al. Genetics of neurodegenerative diseases: Focus on Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2014;9:2.
5. Pimenta R., Rodríguez L., Fernández V., et al. Mechanisms of neurodegeneration and new therapeutic targets. *Brain Research*. 2019;1714:100-110.
6. Morris M., Maeda S., Vossel K., et al. The role of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Brain Pathology*. 2014;24(1):1–10.