© Колотьева Н.А., Мударисова Р.С., Розанова Н.А., Бердников А.К., Новикова С.В., Комлева Ю.К., 2025

Метаболические проявления болезни Паркинсона в клеточных моделях, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток

Н.А. Колотьева, Р.С. Мударисова, Н.А. Розанова, А.К. Бердников, С.В. Новикова, Ю.К. Комлева

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

Аннотация

Модели на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) являются частью инновационного подхода к изучению патогенеза наследственных форм болезни Паркинсона на молекулярном и клеточном уровнях. Возможность получения из ИПСК нейронов, астроцитов и микроглии, несущих мутации в гене SNCA, позволяет существенно продвинуть понимание ключевых метаболических нарушений, сопровождающих данную патологию. Каждый отдельный тип мутаций в гене SNCA (A53T, A30P, трипликации, дупликации и др.) по-разному влияет на функциональные и биохимические характеристики дифференцированных клеток. Эти различия затрагивают процессы синаптогенеза, внемитохондриального потребления кислорода и белкового обмена. Разнообразие эффектов делает актуальным выбор строго определённых линий ИПСК в зависимости от задач исследования. ***Целью*** *обзора является изучение метаболических особенностей клеток головного мозга, полученных из ИПСК с генетической формой болезни Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене SNCA, а также потенциала использования ИПСК для разработки персонализированных моделей in vitro для понимания механизмов заболевания, что будет способствовать выявлению новых мишеней и усовершенствованию существующих технологий для диагностики и таргетной терапии.*

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона; ген SNCA; метаболическая пластичность; индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; астроциты; нейроны; микроглия*

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-25-00239 «Метаболизм, рецепция и транспорт лактата в астроцитах головного мозга при экспериментальной болезни Паркинсона».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: kolotyeva.n.a@neurology.ru. Колотьева Н.А.

Для цитирования: Колотьева Н.А., Мударисова Р.С., Розанова Н.А., Бердников А.К., Новикова С.В., Комлева Ю.К. Метаболические проявления болезни Паркинсона в клеточных моделях, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(3):63–72.
DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1386
EDN: https://elibrary.ru/RHVBWU

Поступила 06.06.2025 / Принята в печать 13.08.2025 / Опубликована 30.09.2025

Metabolic Manifestations of Parkinson's Disease in Cell Models Derived from Induced Pluripotent Stem Cells

Nataliya A. Kolotyeva, Regina S. Mudarisova, Natalia A. Rozanova, Arseniy K. Berdnikov, Svetlana V. Novikova, Yulia K. Komleva

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

Abstract

Induced pluripotent stem cell (iPSC)-based models represent an innovative approach to studying the pathogenesis of inherited Parkinson's disease (PD) at molecular and cellular levels. The ability to derive neurons, astrocytes, and microglia carrying SNCA gene mutations from iPSCs significantly advances our understanding of key metabolic disturbances in PD. Each specific type of SNCA gene mutation (A53T, A30P, triplications, duplications, etc.) exhibits individual effects on functional and biochemical characteristics of differentiated cells. These differences involve synaptogenesis,

extramitochondrial oxygen consumption, and protein metabolism. The diversity of effects makes critical the selection of strictly defined iPSC lines depending on research objectives. The **aim** *of this review is to examine metabolic features of brain cells derived from iPSCs with inherited PD associated with SNCA mutations, as well as the potential of using iPSCs to develop personalized in vitro models for understanding disease mechanisms. This approach will facilitate identification of new therapeutic targets and refinement of existing technologies for diagnosis and targeted therapy.*

Keywords: *Parkinson's disease; SNCA gene; metabolic plasticity; induced pluripotent stem cells; astrocytes; neurons; microglia*

Source of funding. The study was supported by the RSF grant No. 24-25-00239 "Metabolism, Reception, and Transport of Lactate in Brain Astrocytes in Experimental Parkinson's Disease".

Conf ict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russia, 125367. Research Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: kolotyeva.n.a@neurology.ru. Nataliya A. Kolotyeva

For citation: Kolotyeva N.A., Mudarisova R.S., Rozanova N.A., Berdnikov A.K., Novikova S.V., Komleva Yu.K. Metabolic manifestations of Parkinson's disease in cell models derived from induced pluripotent stem cells. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):63–72.
DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1386
EDN: https://elibrary.ru/RHVBWU

Received 06.06.2025 / Accepted 13.08.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой сложное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся потерей дофаминергических нейронов в чёрной субстанции, что приводит к снижению уровня дофамина, разнообразным двигательным и немоторным симптомам. Заболевание характеризуется наличием агрегатов телец Леви, состоящих из аберрантного α-синуклеина. Несмотря на то что БП была впервые описана более 200 лет назад, наше понимание биологической основы заболевания остаётся фрагментарным и недостаточно глубоким. Существуют гипотезы, связывающие развитие БП с окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией, воспалительным процессом, нарушениями в системах белкового обмена и др. [1]. Однако ни одна из этих теорий не может в полной мере объяснить все аспекты заболевания, что подчёркивает необходимость комплексного подхода к его изучению.

В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении нейродегенеративного расстройства, однако многие ключевые механизмы, лежащие в основе его развития, остаются неясными. Генетические исследования, приведшие к идентификации генов, ассоциированных с БП, включая *SNCA, PRKN, PINK1, GBA* и *LRRK2*, сыграли ключевую роль в раскрытии патогенеза БП [2]. Степень влияния факторов окружающей среды, изменения образа жизни, старения на проявление заболевания у носителей данных мутаций остаётся предметом активных исследований [3].

Современные исследования стремятся разработать модели, которые бы максимально точно отражали патофизиологические процессы, происходящие при БП: моделирование *in silico*, клеточные технологии *in vitro* (в том числе клетки человека), экспериментальные организмы *in vivo*, при этом каждая система имеет свои преимущества и недостатки [4]. Вскоре после революционного открытия, что соматические клетки взрослого человека могут быть перепрограммированы в эмбриональное состояние посредством экспрессии определённого набора плюрипотентных транскрипционных факторов [5], моделирование заболеваний человека вышло на качественно новый уровень. Данная технология позволила использовать различные клетки пациента, включая фибробласты кожи, мононуклеарные клетки периферической крови, эпителиальные клетки, выделенные из мочи, для получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК). ИПСК представляют собой практически неограниченный источник человеческих клеток, сохраняющий индивидуальный генетический профиль донора, обладают способностью к направленной химической и/или транскрипционной дифференцировке в специфические типы клеток. Это открывает уникальные возможности для изучения молекулярных и клеточных механизмов патогенеза в условиях, максимально приближенных к физиологическим. В отличие от традиционных моделей, основанных на клеточных линиях, ИПСК сохраняют эндогенные механизмы, что делает их более репрезентативными для изучения сложных наследственных и молекулярных аспектов БП [6]. Кроме того, ИПСК и клетки, дифференцированные из них, являются ключевыми инструментами для моделирования биологических процессов, в клетках и тканях, которые трудно получить от живых доноров, в частности клетки нейроваскулярной единицы (НВЕ) головного мозга и гематоэнцефалического барьера.

В большинстве исследований БП преимущественное внимание уделяется использованию ИПСК, дифференцированных в нейроны дофаминергической природы, поскольку утрата именно этих клеток лежит в основе моторной симптоматики заболевания. Единичные работы посвящены изучению других типов клеток (астроциты, олигодендроциты, микроглия и др.).

Целью обзора является изучение метаболических особенностей клеток головного мозга, полученных из ИПСК

с генетической формой БП, ассоциированной с мутациями в гене *SNCA,* а также потенциала использования ИПСК для разработки персонализированных моделей *in vitro* для понимания механизмов заболевания, что будет способствовать выявлению новых мишеней и усовершенствованию существующих подходов для диагностики и таргетной терапии.

Современные клеточно-молекулярные гипотезы патогенеза болезни Паркинсона

Современная концепция патогенеза БП рассматривает её не как единое заболевание, а как совокупность патологических процессов, характеризующихся индивидуальным сочетанием генетических факторов, факторов окружающей среды и сопутствующих расстройств [1]. Вклад каждого процесса у пациентов различается в зависимости от их предрасположенности к развитию заболевания. Существует несколько клеточно-молекулярных гипотез, описывающих развитие БП, гипотеза о роли мутаций генов *SNCA, PRKN, PINK1, GBA* и *LRRK2*, ассоциированных с БП, как предрасполагающих факторов риска. Биаллельные мутации в генах *PRKN* и *PINK1* обладают полной пенетрантностью. Мутации в генах *GBA* и *LRRK2* могут повышать индивидуальный риск и не связаны с полной пенетрантностью. Независимо от генетической предрасположенности, важнейшими процессами, способствующими патогенезу БП, являются дисфункция митохондрий и накопление патологического α-синуклеина [7].

Теория митохондриального повреждения связана с многообразными клеточно-молекулярными механизмами и нарушением биоэнергетики. Митохондриальная дисфункция вызывает гибель нейронов чёрной субстанции, способствует окислительному стрессу, повреждению мембран, белков, ДНК, усилению митофагии, истощению ресурсов аутофагии. Повышенная продукция активных форм кислорода (АФК) нарушает работу лизосомальной и протеасомной систем, стимулирует агрегацию аберрантного α-синуклеина [8]. Повреждённые митохондрии высвобождают митохондриальную ДНК, усиливающую выработку провоспалительных цитокинов и активацию цитотоксичных Т-клеток, таким образом соединяя процессы нейродегенерации и нейровоспаления. Под воздействием патогенных стимулов (травма, инфекция, старение, фибриллы α-синуклеина, митохондриальная дисфункция) клетки глии (астроциты и микроглия) переходят из физиологического в реактивное состояние, секретируя провоспалительные цитокины, активируя систему комплемента. Хроническая активация приводит к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера, инфильтрации периферических иммунных клеток, что увеличивает локальную выработку медиаторов воспаления и усиливает окислительный стресс [9].

Гипотеза о роли патологического α-синуклеина в патогенезе БП основана на том, что аберрантные белковые структуры формируют токсичные фибриллярные комплексы – тельца Леви, способные распространяться между нейронами и вызывать их дегенерацию. Агрегация α-синуклеина может быть результатом избыточной продукции эндогенного α-синуклеина, в частности при мутации *SNCA,* что может подавлять эффективные пути клиренса белка, который, в свою очередь, может быть нарушен из-за мутаций в гене *GBA*. Агрегаты α-синуклеина нарушают целостность мембран, повышают уровень внутриклеточного кальция, усиливая стресс. Снижается эффективность протеасомной деградации и лизосомального клиренса, происходит накопление окисленных и агрегированных белков, образование АФК, усугубление повреждения клетки [10–12]. Показано также, что шапероны, такие как GroEL, способствуют амилоидной трансформации α-синуклеина, что связывает микробиоту с патогенезом нейродегенеративных заболеваний [13].

Таким образом, точный механизм утраты дофаминергических нейронов при БП остаётся предметом активных исследований и обсуждений в научном сообществе. Существующие гипотезы (токсичности α-синуклеина, воспаления, митохондриальной дисфункции, генетической предрасположенности) описывают различные критические звенья в патогенезе деградации нейрональных клеток. Однако каждое из этих направлений подчёркивает сложность и многофакторность процесса, в котором взаимодействие между различными патофизиологическими механизмами создаёт взаимосвязанную сеть, способствующую прогрессированию заболевания.

Метаболическая пластичность клеток НВЕ головного мозга

Метаболическая пластичность клеток НВЕ головного мозга представляет собой способность различных клеточных компонентов адаптировать свои метаболические пути в ответ на изменение микроокружения и функциональные потребности. НВЕ является сложной многоклеточной структурой мозга, состоящей из нейронов, астроцитов, цереброваскулярных эндотелиоцитов, перицитов, микроглии [14]. Известно, что 25% энергозатрат организма приходится на мозг. В клетках НВЕ непрерывно происходит активация гликолитических процессов, доминирующих в астроцитах, реактивной микроглии, зрелых олигодендроцитах, а также окислительного фосфорилирования, преобладающего в зрелых нейронах, покоящейся микроглии, эндотелиальных клетках церебральных сосудов и клетках-предшественниках олигодендроглии [15].

Регуляция энергетического обмена и метаболических потребностей происходит за счёт межклеточных взаимодействий. Лактат является важным источником энергии для нейронов, синтезируется в астроцитах из глюкозы и переносится в нейроны посредством монокарбоксилатных транспортёров. После поступления в нейроны лактат окисляется в митохондриях, обеспечивая энергетические потребности клеток [16]. Зрелые нейроны в основном используют митохондриальный метаболизм для обеспечения синаптической активности, обладают способностью транспортировать митохондрии вдоль дендритов к перисинаптическим областям [17]. В активированных нейронах возрастает зависимость от лактата эндогенного нейронального и астроцитарного происхождения, который становится важным энергетическим субстратом, особенно при сложных когнитивных задачах [18]. Метаболизм глутамата строго регулируется через глутамат-

глутаминовый цикл с участием астроцитов. Глутамат и оксалоацетат регулируют митохондриальные процессы, влияя на образование АФК [19].

Астроциты синтезируют и используют жирные кислоты для поддержки нейронов и защиты своих митохондрий от окислительного стресса [20]. Астроциты обладают ферментами глутаминолиза, способны синтезировать глутамин из глутамата и участвуют в цикле «глутамат–глутамин», важном для нейрональной активности [21], имеют высокую активность пентозофосфатного пути для выработки НАДФН и поддержания антиоксидантной защиты [22]. Кроме того, астроциты играют важную роль в регуляции местного кровообращения, обеспечивая быструю реакцию на потребности нейронов путём выделения вазоактивных метаболитов [23–25].

При стимуляции и поляризации микроглия переключается с митохондриального окислительного фосфорилирования на гликолиз, что связано с лактат-индуцированным лактилированием гистонов и эпигенетическими изменениями, ассоциированными с провоспалительным фенотипом [26]. Микроглия активно метаболизирует жирные кислоты через бета-окисление, что важно для пластичности мозга и памяти [27]. При дефиците глюкозы микроглия использует глутаминолиз для генерации метаболитов цикла трикарбоновых кислот и энергии, что поддерживает её метаболическую гибкость для миграции и патрулирования [28]. Провоспалительные факторы – интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли-α, продуцируемые активированной микроглией, переводят астроциты в активный фенотип, усиливая процесс воспаления. Тесное взаимодействие глиальных клеток в составе НВЕ способствует поддержанию иммунитета, поддерживая функции ЦНС [29, 30].

Метаболизм клеток НВЕ значительно зависит от локального микроокружения, активации различных типов клеток, что приводит к метаболическому перепрограммированию и изменению вклада отдельных метаболических путей в производство энергии и синтез биомолекул и играет ключевую роль в регуляции пластичности мозга [24]. Мутации, ассоциированные с БП, приводят к дисфункции энергетического обмена и митохондрий, снижая эффективность окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Кроме того, они нарушают межклеточные взаимодействия, транспорт метаболитов, экспрессию и функцию соответствующих переносчиков, что может сопровождаться сосудистыми изменениями и другими патофизиологическими процессами. Актуальным является изучение метаболических особенностей клеток НВЕ, полученных из ИПСК с мутацией в гене *SNCA*.

Метаболические характеристики клеток НВЕ, полученных из ИПСК с мутацией *SNCA*

Ген *SNCA* является первым идентифицированным геном, ассоциированным с семейной формой БП, кодирует белок α-синуклеин, который представляет собой один из ключевых маркеров заболевания [31, 32]. К патологическим вариантам *SNCA* относятся точечные мутации *A53T*, *A30P*, *E64K*, *H50Q*, *G51D* и *A53E*, а также структурные варианты, такие как дупликация и трипликация гена [33]. Наличие мутаций или репликация *SNCA* приводят к конформационным изменениям белка α-синуклеина либо к повышенной экспрессии белка, что способствует развитию БП. Связь однонуклеотидной замены *A53T* в данном гене с БП была впервые обнаружена M.H. Polymeropoulos и соавт. [32]. Далее были изучены другие замены (*A30P*, *E46K*, *G51D*, *A53E*) [34–36] и гены с 2 копиями *SNCA* [37, 38], 3 копиями *SNCA* [39] или 4 копиями *SNCA* [40]. Трипликация *SNCA* была впервые выявлена в 2003 г. в американской семье с наследственной формой БП [39]. Впоследствии были получены ИПСК с трипликацией *SNCA* и дифференцированные дофаминергические нейроны среднего мозга, которые воспроизводили фенотип накопления α-синуклеина [41]. Некоторые из описанных ниже метаболических изменений в клетках головного мозга, полученных из ИПСК с мутациями *SNCA*, непосредственно способствуют развитию нейродегенерации. В то же время ряд наблюдаемых эффектов может носить компенсаторный характер, отражая возможности клетки адаптироваться к стрессу и токсичному действию аберрантного белка и его агрегатов.

Морфофункциональные особенности клеток

В кортикальных нейронах, полученных из ИПСК с мутацией *SNCA A53T*, наблюдается значительное укорочение нейритов – длина их на 30% меньше по сравнению с контролем, что свидетельствует о сниженной способности к нормальному росту и развитию [42]. Данные морфологические изменения отражают нарушения внутриклеточного транспорта и организации цитоскелета, что подтверждается изменением экспрессии генов [43]. У дофаминергических нейронов, полученных из ИПСК с гетерозиготной дупликацией 2–7 экзонов гена *SNCA*, выявлена вакуолизация цитоплазмы, представленная аутофаголизосомами разной плотности, локализованными в перинуклеарной зоне и отростках. Внутри вакуолей обнаружены фрагменты митохондрий, в утолщениях аксонов – массивные аутофагические включения, нарушающие параллельный ход микротрубочек [44]. При индуцированном липополисахаридами стимулировании животных с трансплантированной ИПСК микроглией наблюдалось увеличение количества амебоидных клеток, в сравнении со здоровым контролем [45].

Транскриптомный анализ дофаминергических нейронов с мутацией *SNCA A53T* выявил повышение экспрессии генов, ответственных за модификацию гистонов и организацию хроматина, семейства ингибиторов дифференцировки *ID* (*ID1–ID4*), которые предположительно связаны с регуляцией дофаминергического сигналинга [43]. При трипликации *SNCA* наблюдается снижение экспрессии ключевых генов: δ-подобного гомолога 1 (*DLK1*); субъединицы 2 рецептора γ-аминомасляной кислоты типа B (*GABABR2*); белка, связанного с ядерным рецептором 1 (*NURR1*); G-белок-связанных калиевых каналов внутреннего выпрямления (*GIRK-2*); тирозингидроксилазы (*TH*), что указывает на нарушение дифференцировки клеток [46]. В кортикальных нейронах с мутацией *SNCA A53T* отмечается увеличение числа клеток с активированной каспазой 3/7, что свидетельствует об усилении апоптоза [42].

Молекулярный анализ выявил активацию сигнальных путей ERK1/2 и JNK, которые играют ключевую роль в регуляции клеточной гибели [42]. Таким образом, укорочение нейритов, вакуолизация цитоплазмы с дезорганизацией микротрубочек, повышение экспрессии каспаз-3/7 и ERK1/2-JNK сигналинга представляют собой прямые патологические сдвиги, ведущие к функциональной недостаточности нейронов и активации апоптотических каскадов. Провоспалительная реакция микроглии дополнительно потенцирует нейровоспаление и повреждение клеток. Образование аутофаголизосом служит компенсаторным механизмом удаления дефектных органелл и белков.

Одним из важных аспектов патологии является нарушение синаптогенеза. В нейронах с мутацией *SNCA A53T* выявлены значительные изменения в экспрессии генов, ответственных за пре- и постсинаптические процессы. В частности, наблюдается нарушенная регуляция пресинаптических белков: синаптофизина 3 (SYN3), синаптического везикулярного белка 2C (SV2C), рафилина 3A (RPH3A), бета-белка, содержащего двойной C2-подобный домен (DOC2B). На постсинаптическом уровне снижена экспрессия белков SLITRK1, SLITRK2, SLITRK4, которые регулируют морфогенез дендритных шипиков и синаптическую пластичность; DLG-ассоциированного белка 2; GRIN2D и GRIP2, участвующих в возбуждающей синаптической передаче [47]. Это свидетельствует о нарушениях в формировании и созревании синапсов. Снижение транскрипции генов семейства кадгеринов (*CDH13* и *CDH15*) указывает на дефекты в межклеточной адгезии [47]. Показано значительное снижение экспрессии кальций-связывающих и кальций-ассоциированных белков (RCN3, HPCA, CCBE1, CACNA2D4, CACNA1D), важных для передачи сигнала и регуляции высвобождения нейромедиаторов, а также некоторых рецепторов и ионных каналов, непосредственно вовлечённых в синаптическую передачу. В частности, нарушение экспрессии *FABP7* и *ABLIM3* указывает на проблемы с аксональным направлением роста [47]. Одновременно пониженная транскрипция пре- и постсинаптических белков наряду с кадгеринами CDH13/15 вызывает нарушение морфогенеза и зрелости синапсов, ухудшает межклеточную адгезию и правильное направление роста аксонов. Снижение экспрессии GRIN2D ограничивает кальций-зависимую эксайтотоксичность, однако, по-видимому, не компенсирует полностью функциональные дефициты.

Изменение белкового гомеостаза

В физиологических условиях α-синуклеин преимущественно локализован в пресинаптических терминалях и регулирует цикл синаптических везикул путём поддержания резервного пула, взаимодействуя с белками SNARE-комплекса (VAMP2, синтаксин, SNAP-25) и содействуя полному экзоцитозу нейромедиаторов. Дополнительно в дофаминергических нейронах он модулирует активность тирозингидроксилазы, контролируя синтез, хранение и метаболизм дофамина. Современные исследования подтверждают участие α-синуклеина в SNARE-зависимом высвобождении постсинаптических эндоканнабиноидов, расширяя представление о его функциях [48].

Дифференцированные нейроны с 3, 4 копиями гена *SNCA* и с мутацией *A53T* накапливают большее количество α-синуклеина [49–51]. Одновременно наблюдается снижение экспрессии гена *SNCG*, кодирующего γ-синуклеин, что может отражать компенсаторный механизм клеток на избыток α-синуклеина. Экспрессия гена β-синуклеина *SNCB* при этом остаётся стабильной. Известно, что β-синуклеин дикого типа оказывает защитное действие, подавляя агрегацию α-синуклеина [41]. В астроцитах с мутациями *SNCA* (*A30P*, *A53T*, дупликация, трипликация) также обнаруживается накопление α-синуклеина. Количество агрегатов α-синуклеина наиболее высоко в астроцитах с точечными мутациями *A30P* и *A53T*, трипликацией *SNCA*, при этом их концентрация ниже, чем в нейронах с трипликацией [52]. Эти данные коррелируют с клинической картиной, более раннее начало и выраженная тяжесть заболевания связаны с мутацией *A53T* и трипликацией *SNCA*, что ассоциировано с увеличением количества маркеров клеточной гибели в клетках [39].

Избыток α-синуклеина в нейронах с трипликацией *SNCA* вызывает выраженный стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР), который запускает клеточную реакцию – отклик неструктурированных белков (unfolded protein response, UPR) в ответ на накопление развёрнутых или неправильно свёрнутых белков [53, 54]. Среди 3 основных сенсоров стресса в системе ответа на UPR – PERK, ATF6 и IRE1α – наиболее чувствительным к накоплению α-синуклеина является транскрипционный фактор IRE1α. Его активация приводит к усиленному сплайсингу мРНК XBP1, образованию активной изоформы XBP1(S), которая транслоцируется в ядро и повышает экспрессию генов, поддерживающих гомеостаз ЭПР, одновременно инициируя апоптоз через факторы CHOP и BIM. При этом наблюдается снижение уровня антиапоптотического белка BCL-2 [53]. Однако в некоторых исследованиях отмечается недостаточная активация UPR при накоплении неправильно свёрнутых белков и фрагментация ЭПР в нейронах с трипликацией *SNCA*, что свидетельствует о дисфункции системы контроля качества белков [55]. При моделировании стресса ЭПР в нейронах с мутацией *SNCA* наблюдается активация экспрессии генов, ответственных за убиквитин-протеасомную деградацию (*UBB, UBC, RNF187, UCHL1, PSMC4, PSMB1*), связанных с ответом на стресс теплового шока (*DNAJC4, DNAJB9, HSPA5, PARK7*) и ЭПР-стресс (*PDIA4, DDIT3*). Одновременно отмечается снижение экспрессии генов, вовлечённых в синаптический везикулярный транспорт (*PCLO, RAB3B, RAB3C, ITSN1*), аксональный транспорт (*KIF2A, KIF1B, KIF3A*), что указывает на нарушение нейрональной коммуникации [43]. В нейронах с трипликацией *SNCA* снижается активность β-глюкоцереброзидазы (GCase), при этом незрелые формы фермента накапливаются в агрегатах, что ведёт к накоплению гликосфинголипидов и способствует нейродегенерации [55].

Таким образом, мутации гена *SNCA* (*A30P*, *A53T*, трипликация) ведут к накоплению агрегатов α-синуклеина, играющих критическую роль в патогенезе БП. Фибриллы α-синуклеина нарушают функционирование пресинаптической мембраны, блокируя SNARE-зависимый экзоцитоз, из-за чего высвобождение нейромедиаторов и трансмембранный транспорт становятся неполноценными. Агрега-

ты препятствуют клатрин-зависимому эндоцитозу, взаимодействуют с мембранными липидами, холестерином, дестабилизируя структуру и функции синаптической мембраны. Процесс агрегации детально описан в научной литературе, тогда как механизмы нарушения физиологических функций α-синуклеина при мутациях *SNCA* и то, каким образом это связано с развитием токсичности, изучены недостаточно. Мутация *A30P* снижает способность белка ассоциироваться с липидными везикулами по сравнению с белком дикого типа [56], уменьшая способность образования кластеров синаптических везикул и негативно влияя на нейротрансмиссию [57]. Мутация *A53T* напрямую влияет на скорость нуклеации белка, ускоряя агрегационные процессы [58, 59]. Кроме того, уровень α-синуклеина повышен вследствие стабилизации мутантных форм, а не гиперэкспрессии гена. Ключевую роль в развитии патологического процесса играет избыточная концентрация α-синуклеина при трипликации гена *SNCA*, однако вопрос о том, меняются ли функции отдельного α-синуклеина при этой мутации, остаётся открытым. Таким образом, избыточная внутриклеточная и внеклеточная аккумуляция α-синуклеина, его функциональные изменения и сопутствующие метаболические нарушения формируют комплекс патологических изменений, ведущих к блокаде экзоцитоза и инициации нейродегенеративных процессов. Клетки адаптируются в ответ на токсичное действие α-синуклеина, активируя UPR-путь IRE1α-XBP1, однако эти защитные меры постепенно теряют эффективность, что ведёт к гибели нейронов.

Аутофагия

В дофаминергических нейронах с 4 копиями *SNCA* наблюдается накопление маркера аутофагосом LC3 [46]. α-Синуклеин снижает аутофагию, нарушая слияние аутофагосом с лизосомами, что приводит к снижению образования аутолизосом [60]. Нарушения метаболизма, ассоциированные с мутацией *SNCA,* сопровождаются дисфункцией регуляторных механизмов кальциевого гомеостаза [51]. Дисбаланс аутофагической активности и кальциевого гомеостаза способствует накоплению патологических агрегатов α-синуклеина и усиливает склонность к апоптотической гибели дофаминергических нейронов. Изменение активности аутофагии изначально выступает как компенсаторный механизм, направленный на удаление агрегатов α-синуклеина и повреждённых органелл. Однако при длительном накоплении аутофагических субстратов аутофагосомы утрачивают свою эффективность, превращаясь в нефункционирующие вакуоли, что переводит этот процесс из компенсаторного в патологический.

Энергетический обмен

В дофаминергических нейронах с мутацией *SNCA A53T* и трипликацией гена *SNCA* наблюдаются существенные изменения метаболического профиля, характеризующиеся снижением содержания лактата, N-ацетиласпартата, пантотеновой кислоты, холестерина, а также увеличением экспрессии сиртуина 1 (SIRT1). В ответ на окислительный стресс нейроны с данной мутацией несут изменённый профиль генов, связанных с гликолизом (*LDHA, ENO1, TPI1, ALDOA*), окислительным фосфорилированием (*NDUFA1, COX6A1*) и биосинтезом холестерина (*SQLE, HMGCS1, MSMO1*) [43]. Метаболическая перестройка, сопровождаемая снижением уровней лактата, N-ацетиласпартата и холестерина, а также подавлением генов окислительного фосфорилирования, отражает патологическое нарушение гликолитического потока, функций митохондрий и метаболической активности нейронов. Одновременно возросший уровень SIRT1 и индукция гликолитических ферментов LDHA и ENO1 указывают на компенсаторную попытку переключиться на анаэробное получение АТФ, активируя митофагию и антиоксидантные пути.

В нейронах с мутацией *SNCA A53T* и с трипликацией *SNCA* выявляется значительное нарушение митохондриальной функции. Характерными признаками являются снижение базального дыхания, уменьшение продукции АТФ. Эти функциональные изменения сопровождаются морфологическими нарушениями митохондрий (округлая форма), выраженной фрагментацией, снижением мембранного потенциала, указывающим на ухудшение функционального состояния органелл [49]. Аналогичные нарушения выявлены в нейронах с 4 копиями гена *SNCA,* где дополнительно наблюдается функциональная перестройка АТФ-синтазы, работающей в обратном режиме для поддержания мембранного потенциала за счёт гидролиза АТФ, что сопровождается повышенной генерацией АФК, снижением уровня восстановленного глутатиона и указывает на усиление окислительного стресса [51]. Кроме того, показано, что повышенная продукция α-синуклеина при трипликации *SNCA* приводит к прямому взаимодействию олигомерных форм белка с комплексом АТФ-синтазы митохондрий, что вызывает снижение окислительно-восстановительного индекса НАДН, способствует энергетическому дисбалансу и усилению окислительного стресса [61]. В дифференцированных астроцитах с мутациями *SNCA* повышен уровень цитозольного кальция, причём в линиях с мутациями *A30P* и *A53T* кальций высвобождается с большей скоростью. У астроцитов с мутацией *A53T* дополнительно зарегистрировано снижение резервной дыхательной ёмкости, что свидетельствует о сниженной способности митохондрий адаптироваться к энергетическим нагрузкам [52].

Митохондриальные нарушения – хорошо описанное патологическое последствие мутаций гена *SNCA*. Снижение потребления кислорода и выработки АТФ демонстрирует, что аберрантный α-синуклеин препятствует эффективному протеканию окислительного фосфорилирования, создавая дефицит энергоснабжения. Фрагментированные деполяризованные митохондрии склонны к высвобождению АФК, проапоптотических молекул, угрожая выживанию клеток. Для предотвращения потери мембранного потенциала митохондрий клетка прибегает к гидролизу АТФ, увеличению уровня цитозольного кальция. Активация митофагии служит важным компенсаторным механизмом, предотвращающим накопление повреждённых митохондрий, и сдерживает продукцию АФК.

Окислительный стресс

Исследования показали, что трипликация *SNCA* вызывает повышение уровня мРНК α-синуклеина в дифференци-

рованных нейронах, сверхэкспрессию маркеров окислительного стресса и повышенную чувствительность к индуцированному H_2O_2 окислительному повреждению [62]. Эти изменения свидетельствуют о сниженной способности клеток справляться с избыточным образованием АФК, что, в свою очередь, приводит к нарушению митохондриальной функции и энергетического метаболизма. Кроме того, наблюдается значительное увеличение экспрессии ключевых генов, участвующих в ответе на окислительный стресс, таких как *HMOX2* (гемоксигеназа 2). Одновременно происходит активация экспрессии генов, кодирующих белки теплового шока (*DNAJA1, HSPB1*), компонентов убиквитин-протеасомной системы деградации белков (*UCHL1*) [46, 62], что указывает на нарушение протеостаза в результате повышения нагрузки на систему деградации повреждённых или неправильно свёрнутых белков. Дифференцированная микроглия с мутацией *A53T* имеет повышенный уровень окислительного стресса, увеличение экспрессии гена *SLC11A1*, связанного с защитой от АФК при трансплантации животным *in vivo* [45]. Гиперпродукция АФК, повышенная чувствительность к окислительно-восстановительным агентам указывают на патологическую уязвимость клеток мозга с мутациями гена *SNCA*. Вероятно, увеличение экспрессии вышеперечисленных генов реализуется в качестве компенсаторной меры, направленной на усиление защитных механизмов в условиях окислительного стресса.

В **таблице** обобщены метаболические изменения, наблюдаемые в клетках НВЕ головного мозга, дифференцированных из ИПСК, несущих мутации, связанные с генетическими формами БП. Данные выявляют схожие и различные метаболические особенности при мутациях *SNCA*, что даёт представление о патофизиологических механизмах, лежащих в основе генетических форм БП.

Заключение

Единое мнение относительно точного понимания механизмов развития БП отсутствует. Несмотря на то что существуют различные гипотезы патогенеза БП – генетические факторы, накопление аберрантного α-синуклеина, воздействие митохондриальных токсинов, нейровоспаление, истинная причина БП остаётся неизвестной. Предполагается, что этиология БП носит мультифакториальный характер, что обусловлено вариабельностью генетического фона, условиями окружающей среды, образа жизни и проявляется индивидуально, поэтому каждый пациент имеет уникальную форму заболевания.

Проанализировав большое количество исследований, мы выявили, что мутации в гене *SNCA* вызывают комплексные метаболические изменения в клетках мозга (нейронах, астроцитах, микроглии и др.), дифференцированных из ИПСК. Было показано повышение секреции и агрега-

Метаболические особенности нейронов и астроцитов, дифференцированных из ИПСК с мутациями *SNCA*
Metabolic features of neurons and astrocytes differentiated from iPSCs with *SNCA* mutations

Тип клеток	Мутация	Отличительные особенности	Общие проявления	Источники
Дофаминергические нейроны	*SNCA* (A53T)	• Короткие нейриты; • синаптические дефекты; • ↑ фосфорилированный α-синуклеин; • ↑ сиртуин 1; • ↓ лактат; • ↓ N-ацетиласпарагиновая кислота; • ↓ пантотеновая кислота; • ↓ холестерин	• Митохондриальная дисфункция; • дисфункция систем контроля качества белков (UPR/аутофагия); • повышенная базальная продукция АФК; • окислительный стресс; • нарушение кальциевого гомеостаза; • ↑ α-синуклеин	[42, 43, 47, 49, 50, 63]
	SNCA (triplication)	• Нарушение дифференцировки и созревания нейронов; • ↑ аутофагия; • ↓ активность β-глюкоцереброзидазы		[41, 46, 49, 50, 53, 55, 62, 63]
Корковые нейроны	*SNCA* (A53T)	• Нарушение трансляции белков; • ↑ никастрин; • ↑ нитрозативный стресс;	• Митохондриальная дисфункция; • ↑ α-синуклеин	[53, 54, 64, 65]
	SNCA (triplication)	• редуктивный стресс; • аномальные уровни НАДН; • стресс ЭПР; • ↓ мембранный потенциал		[53, 61]
Астроциты	*SNCA* (A53T)	• ↑ Количество пикнотических ядер; • ↓ скорость внеклеточного окисления; • ↓ внемитохондриальное потребление кислорода	• Митохондриальная дисфункция; • ↑ α-синуклеин; • ↑ цитозольный кальций	[52]
	SNCA (A30P)	• ↓ Внемитохондриальное потребление кислорода		[52]
	SNCA (triplication)	• ↑ Количество пикнотических ядер; • ↓ скорость внеклеточного окисления		[52]

ции патологического α-синуклеина, активация стресса ЭПР, ответ белков теплового шока и UPR, окислительный стресс, дисфункция митохондрий и лизосомальных ферментов, изменение липидного, белкового, углеводного обменов. Метаболические дефекты сопровождаются нарушениями дифференцировки, снижением роста нейритов и активацией апоптотических сигнальных путей. Полученные данные подчёркивают ключевую роль митохондриальной дисфункции, связанной с изменением активности митохондриальных генов, нарушений энергетического гомеостаза и межклеточного транспорта в патогенезе заболевания. Несмотря на наличие большого количества молекулярных паттернов, связанных с БП, наше понимание этиологии заболевания представляет собой лишь верхушку айсберга. Необходимость дальнейших исследований включает создание клеточных персонифицированных моделей *in vitro*, в том числе органоидов, полученных из ИПСК, применение омиксных технологий, включая экспосомику, позволяющих выявить различные этиологические компоненты и возможные эпигенетические изменения на протяжении жизни. С точки зрения клинической практики и разработки эффективных терапевтических стратегий перспективным является усовершенствование персонализированного подхода, поиск таргетных мишеней, новых биомаркеров для ранней диагностики. Кроме того, модели, основанные на ИПСК, служат платформой для высокопроизводительного скрининга и доклинических исследований новых фармакологических препаратов, что способствует повышению прогностической ценности, снижению затрат и времени на разработку эффективных лекарственных средств. Таким образом, несмотря на значительный прогресс, требуется дальнейшая фундаментальная и клиническая работа для решения этих вопросов и успешного внедрения ИПСК для разработки персонализированных стратегий, способных в перспективе значительно повысить эффективность ранней диагностики, лечения, а также улучшить качество жизни пациентов.

Список источников | References

1. Müller-Nedebock AC, Dekker MCJ, Farrer MJ, et al. Different pieces of the same puzzle: a multifaceted perspective on the complex biological basis of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2023;9(1):110. doi: 10.1038/s41531-023-00535-8
2. Cherian A, Divya KP. Genetics of Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(6):1297–1305. doi: 10.1007/s13760-020-01473-5
3. Zanon A, Pramstaller PP, Hicks AA, Pichler I. Environmental and genetic variables influencing mitochondrial health and Parkinson's disease penetrance. *Parkinsons Dis*. 2018;2018:8684906. doi: 10.1155/2018/8684906
4. Ferrari E, Cardinale A, Picconi B, Gardoni F. From cell lines to pluripotent stem cells for modelling Parkinson's Disease. *J Neurosci Methods*. 2020;340:108741. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108741
5. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007;318(5858):1917–1920. doi: 10.1126/science.1151526
6. Huang Y, Tan S. Direct lineage conversion of astrocytes to induced neural stem cells or neurons. *Neurosci Bull*. 2015;31(3):357–367. doi: 10.1007/s12264-014-1517-1
7. Pankratz N, Foroud T. Genetics of Parkinson disease. *Genet Med*. 2007;9(12):801–811. doi: 10.1097/gim.0b013e31815bf97c
8. Henrich MT, Oertel WH, Surmeier DJ, Geibl FF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease – a key disease hallmark with therapeutic potential. *Mol Neurodegener*. 2023;18(1):83. doi: 10.1186/s13024-023-00676-7
9. Белова О.В., Арефьева Т.И., Москвина С.Н. Иммуновоспалительные аспекты болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(2):110–119
Belova OV, Aref'eva TI, Moskvina SN. Immunological aspects of Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(2):110–119. doi: 10.17116/jnevro2020120021110
10. Kuo G, Kumbhar R, Blair W, et al. Emerging targets of α-synuclein spreading in α-synucleinopathies: a review of mechanistic pathways and interventions. *Mol Neurodegener*. 2025;20(1):10. doi: 10.1186/s13024-025-00797-1
11. Pozdyshev DV, Leisi EV, Muronetz VI, et al. Cytotoxicity of α-synuclein amyloid fibrils generated with phage chaperonin OBP. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025;742:151127. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.151127
12. Zohoorian-Abootorabi T, Meratan AA, Jafarkhani S, et al. Modulation of cytotoxic amyloid fibrillation and mitochondrial damage of α-synuclein by catechols mediated conformational changes. *Sci Rep*. 2023;13(1):5275. doi: 10.1038/s41598-023-32075-9
13. Muronetz VI, Kudryavtseva SS, Leisi EV, et al. Regulation by different types of chaperones of amyloid transformation of proteins involved in the development of neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2747. doi: 10.3390/ijms23052747
14. Salmina AB. Metabolic plasticity in developing and aging brain. *Neurochemical Journal*. 2023;17(3):325–337. doi: 10.1134/S1819712423030157
15. Salmina AB, Gorina YV, Komleva YK, et al. Early life stress and metabolic plasticity of brain cells: impact on neurogenesis and angiogenesis. *Biomedicines*. 2021;9(9):1092. doi: 10.3390/biomedicines9091092
16. Takahashi S. Metabolic compartmentalization between astroglia and neurons in physiological and pathophysiological conditions of the neurovascular unit. *Neuropathology*. 2020;40(2):121–137. doi: 10.1111/neup.12639
17. Van Steenbergen V, Lavoie-Cardinal F, Kazwiny Y, et al. Nano-positioning and tubulin conformation contribute to axonal transport regulation of mitochondria along microtubules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(45):e2203499119. doi: 10.1073/pnas.2203499119
18. Karagiannis A, Gallopin T, Lacroix A, et al. Lactate is an energy substrate for rodent cortical neurons and enhances their firing activity. *Elife*. 2021;10:e71424. doi: 10.7554/eLife.71424
19. Selivanov VA, Zagubnaya OA, Nartsissov YR, Cascante M. Unveiling a key role of oxaloacetate-glutamate interaction in regulation of respiration and ROS generation in nonsynaptic brain mitochondria using a kinetic model. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255164. doi: 10.1371/journal.pone.0255164
20. Morant-Ferrando B, Jimenez-Blasco D, Alonso-Batan P, et al. Fatty acid oxidation organizes mitochondrial supercomplexes to sustain astrocytic ROS and cognition. *Nat Metab*. 2023;5(8):1290–1302. doi: 10.1038/s42255-023-00835-6
21. Komatsuzaki S, Ediga RD, Okun JG, et al. Impairment of astrocytic glutaminolysis in glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(1):91–99. doi: 10.1007/s10545-017-0096-5
22. de Tredern E, Rabah Y, Pasquer L, et al. Glial glucose fuels the neuronal pentose phosphate pathway for long-term memory. *Cell Rep*. 2021;36(8):109620. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109620
23. Mishra A, Gordon GR, MacVicar BA, Newman EA. Astrocyte regulation of cerebral blood flow in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2024;16(4):a041354. doi: 10.1101/cshperspect.a041354
24. Salmina AB, Kuvacheva NV, Morgun AV, et al. Glycolysis-mediated control of blood-brain barrier development and function. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;64:174–184. doi: 10.1016/j.biocel.2015.04.005
25. Veys K, Fan Z, Ghobrial M, et al. Role of the GLUT1 glucose transporter in postnatal CNS angiogenesis and blood-brain barrier integrity. *Circ Res*. 2020;127(4):466–482. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316463
26. Cheng J, Zhang R, Xu Z, et al. Early glycolytic reprogramming controls microglial inflammatory activation. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):129. doi: 10.1186/s12974-021-02187-y
27. Bielanin JP, Sun D. Significance of microglial energy metabolism in maintaining brain homeostasis. *Transl Stroke Res*. 2023;14(4):435–437. doi: 10.1007/s12975-022-01069-6

28. Bernier LP, York EM, Kamyabi A, et al. Microglial metabolic flexibility supports immune surveillance of the brain parenchyma. *Nat Commun*. 2020;11(1):1559. doi: 10.1038/s41467-020-15267-z
29. Benarroch E. What are the roles of pericytes in the neurovascular unit and its disorders? *Neurology*. 2023;100(20):970–977. doi: 10.1212/WNL.0000000000020737
30. Liu LR, Liu JC, Bao JS, et al. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit. *Front Immunol*. 2020;11:1024. doi: 10.3389/fimmu.2020.01024
31. Ioghen O, Chițoiu L, Gherghiceanu M, et al. CD36 — a novel molecular target in the neurovascular unit. *Eur J Neurosci*. 2021;53(8):2500–2510. doi: 10.1111/ejn.15147
32. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045–2047. doi: 10.1126/science.276.5321.2045
33. Deas E, Cremades N, Angelova PR, et al. Alpha-Synuclein oligomers interact with metal ions to induce oxidative stress and neuronal death in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. 2016;24(7):376–391. doi: 10.1089/ars.2015.6343
34. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, et al.The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol*. 2004;55(2):164–173. doi: 10.1002/ana.10795.
35. Lesage S, Anheim M, Letournel F, et al. G51D α-synuclein mutation causes a novel parkinsonian-pyramidal syndrome. *Ann Neurol*. 2013;73(4):459–471. doi: 10.1002/ana.23894
36. Pasanen P, Myllykangas L, Siitonen M, et al. Novel α-synuclein mutation A53E associated with atypical multiple system atrophy and Parkinson's disease-type pathology. *Neurobiol Aging*. 2014;35(9):2180.e1-5. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.024
37. Ibáñez P, Bonnet AM, Débarges B, et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet*. 2004;364(9440):1169–1171. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17104-3
38. Mouroux V, Douay X, Lincoln S, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet*. 2004;364(9440):1167–1169. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17103-1
39. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*. 2003;302(5646):841. doi: 10.1126/science.1090278
40. Ferese R, Modugno N, Campopiano R, et al. Four copies of SNCA responsible for autosomal dominant Parkinson's disease in two Italian siblings. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:546462. doi: 10.1155/2015/546462
41. Devine MJ, Ryten M, Vodicka P, et al. Parkinson's disease induced pluripotent stem cells with triplication of the α-synuclein locus. *Nat Commun*. 2011;2:440. doi: 10.1038/ncomms1453
42. Suzuki H, Egawa N, Imamura K, et al. Mutant α-synuclein causes death of human cortical neurons via ERK1/2 and JNK activation. *Mol Brain*. 2024;17(1):14. doi: 10.1186/s13041-024-01086-6
43. Fernandes HJR, Patikas N, Foskolou S, et al. Single-cell transcriptomics of Parkinson's disease human in vitro models reveals dopamine neuron-specific stress responses. *Cell Rep*. 2020;33(2):108263. doi: 10.1016/j.celrep.2020
44. Vetchinova AS, Kapkaeva MR, Ivanov MV, et al. Mitochondrial dysfunction in dopaminergic neurons derived from patients with LRRK2- and SNCA-associated genetic forms of Parkinson's disease. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(10):8395–8411. doi: 10.3390/cimb45100529
45. Krzisch M, Yuan B, Chen W, et al. The A53T mutation in α-synuclein enhances proinflammatory activation in human microglia upon inflammatory stimulus. *Biol Psychiatry*. 2025;97(7):730–742. doi: 10.1016/j.biopsych.2024.07.011
46. Oliveira LM, Falomir-Lockhart LJ, Botelho MG, et al. Elevated α-synuclein caused by SNCA gene triplication impairs neuronal differentiation and maturation in Parkinson's patient-derived induced pluripotent stem cells. *Cell Death Dis*. 2015;6(11):e1994. doi: 10.1038/cddis.2015.318
47. Kouroupi G, Taoufik E, Vlachos IS, et al. Defective synaptic connectivity and axonal neuropathology in a human iPSC-based model of familial Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(18):E3679–E3688. doi: 10.1073/pnas.1617259114
48. Nordengen K, Morland C. From Synaptic physiology to synaptic pathology: the enigma of α-Synuclein. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):986. doi: 10.3390/ijms25020986
49. Zambon F, Cherubini M, Fernandes HJR, et al. Cellular α-synuclein pathology is associated with bioenergetic dysfunction in Parkinson's iPSC-derived dopamine neurons. *Hum Mol Genet*. 2019;28(12):2001–2013. doi: 10.1093/hmg/ddz038
50. Diao X, Wang F, Becerra-Calixto A, et al. Induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic neurons from familial Parkinson's disease patients display α-synuclein pathology and abnormal mitochondrial morphology. *Cells*. 2021;10(9):2402. doi: 10.3390/cells10092402
51. Iannielli A, Luoni M, Giannelli SG, et al. Modeling native and seeded Synuclein aggregation and related cellular dysfunctions in dopaminergic neurons derived by a new set of isogenic iPSC lines with SNCA multiplications. *Cell Death Dis*. 2022;13(10):881. doi: 10.1038/s41419-022-05330-6
52. Barbuti PA, Antony PMA, Novak G, et al. IPSC-derived midbrain astrocytes from Parkinson's disease patients carrying pathogenic *SNCA* mutations exhibit alpha-synuclein aggregation, mitochondrial fragmentation and excess calcium release: preprint. 2020. doi: 10.1101/2020.04.27.053470
53. Heman-Ackah SM, Manzano R, Hoozemans JJM, et al. Alpha-synuclein induces the unfolded protein response in Parkinson's disease SNCA triplication iPSC-derived neurons. *Hum Mol Genet*. 2017;26(22):4441–4450. doi: 10.1093/hmg/ddx331
54. Chung CY, Khurana V, Auluck PK, et al. Identification and rescue of α-synuclein toxicity in Parkinson patient-derived neurons. *Science*. 2013;342(6161):983–987. doi: 10.1126/science.1245296
55. Stojkovska I, Wani WY, Zunke F, et al. Rescue of α-synuclein aggregation in Parkinson's patient neurons by synergistic enhancement of ER proteostasis and protein trafficking. *Neuron*. 2022;110(3):436–451.e11. doi: 10.1016/j.neuron.2021.10.032
56. Zigoneanu IG, Yang YJ, Krois AS, et al. Interaction of α-synuclein with vesicles that mimic mitochondrial membranes. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1818(3):512–519. doi: 10.1016/j.bbamem.2011.11.024
57. Diao J, Burré J, Vivona S, et al. Native α-synuclein induces clustering of synaptic-vesicle mimics via binding to phospholipids and synaptobrevin-2/VAMP2. *Elife*. 2013;2:e00592. doi: 10.7554/eLife.00592
58. Li W, Lesuisse C, Xu Y, et al. Stabilization of alpha-synuclein protein with aging and familial parkinson's disease-linked A53T mutation. *J Neurosci*. 2004;24(33):7400–7409. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1370-04.2004
59. Ohgita T, Namba N, Kono H, et al. Mechanisms of enhanced aggregation and fibril formation of Parkinson's disease-related variants of α-synuclein. *Sci Rep*. 2022;12(1):6770. doi: 10.1038/s41598-022-10789-6
60. Tang Q, Gao P, Arzberger T, et al. Alpha-synuclein defects autophagy by impairing SNAP29-mediated autophagosome-lysosome fusion. *Cell Death Dis*. 2021;12(10):854. doi: 10.1038/s41419-021-04138-0
61. Ludtmann MHR, Angelova PR, Horrocks MH, et al. α-Synuclein oligomers interact with ATP synthase and open the permeability transition pore in Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):2293. doi: 10.1038/s41467-018-04422-2
62. Byers B, Cord B, Nguyen HN, et al. SNCA triplication Parkinson's patient's iPSC-derived DA neurons accumulate α-synuclein and are susceptible to oxidative stress. *PLoS One*. 2011;6(11):e26159. doi: 10.1371/journal.pone.0026159
63. Little D, Luft C, Mosaku O, et al. A single cell high content assay detects mitochondrial dysfunction in iPSC-derived neurons with mutations in SNCA. *Sci Rep*. 2018;8(1):9033. doi: 10.1038/s41598-018-27058-0
64. Dettmer U, Newman AJ, Soldner F, et al. Parkinson-causing α-synuclein missense mutations shift native tetramers to monomers as a mechanism for disease initiation. *Nat Commun*. 2015;6:7314. doi: 10.1038/ncomms8314
65. Khurana V, Peng J, Chung CY, et al. Genome-scale networks link neurodegenerative disease genes to α-synuclein through specific molecular pathways. *Cell Syst*. 2017;4(2):157–170.e14. doi: 10.1016/j.cels.2016.12.011

Информация об авторах

Колотьева Наталия Александровна – д-р мед. наук, доцент, зав. лаб. экспериментальной и трансляционной нейрохимии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-7853-6222
Мударисова Регина Салаватовна – аспирант, лаборант-исследователь лаб. экспериментальной и трансляционной нейрохимии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, https://orcid.org/0009-0008-8522-309X
Розанова Наталья Александровна – аспирант, н. с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0001-9619-4679
Бердников Арсений Константинович – аспирант, лаборант-исследователь лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, https://orcid.org/0009-0007-4195-2533
Новикова Светлана Викторовна – аспирант, н. с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, https://orcid.org/0009-0008-3905-1928
Комлева Юлия Константиновна – д-р мед. наук, доцент, с. н. с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0001-5742-8356

Вклад авторов: *Колотьева Н.А.* – концепция, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Мударисова Р.С., Бердников А.К.* – поиск и анализ литературы, написание текста, оформление рисунка и таблицы; *Розанова Н.А., Новикова С.В.* – поиск и анализ литературы, написание текста; *Комлева Ю.К.* – концепция, редактирование рукописи.

Information about the authors

Nataliya A. Kolotyeva – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-7853-6222
Regina S. Mudarisova – laboratory assistant, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, https://orcid.org/0009-0008-8522-309X
Natalia A. Rozanova – researcher, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0001-9619-4679
Arseniy K. Berdnikov – laboratory assistant, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, https://orcid.org/0009-0007-4195-2533
Svetlana V. Novikova – researcher, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, https://orcid.org/0009-0008-3905-1928
Yulia K. Komleva – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, senior researcher, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0001-5742-8356

Authors' contribution: *Kolotyeva N.A.* – concept, manuscript editing, approval of the final version of the article for publication; *Mudarisova R.S., Berdnikov A.K.* – literature search and analysis, text writing, figure and table design; *Rozanova N.A., Novikova S.V.* – literature search and analysis, text writing; *Komleva Yu.K.*– concept, manuscript editing.