



# **Болезнь Альцгеймера: Молекулярный Пазл От Белка К Патологии**

***Курбанова Мохира Абдувахабовна***

Доцент кафедры медицинской и биологической химии № 1, Ташкентский Государственный медицинский Университет,

***Жуманова Нозиля Абдурауфовна***

Студент лечебного факультета, Ташкентский Государственный медицинский Университет

**Аннотация.** Целью данной статьи является анализ ключевых химических механизмов патогенеза болезнь Альцгеймера: амилоидогенеза пептида А $\beta$ , гиперфосфорилирования таубелка, а также роли окислительного стресса и дисгемеостаза ионов металлов. Методология исследования включает обзор современных научных данных, биохимических методов визуализации патологических белков и анализа клинических испытаний.

**Ключевые слова:** механизм, патогенез, болезнь Альцгеймера: амилоидогенеза пептида А $\beta$ , гиперфосфорилирования таубелка, стресс, дисгемеостаза ионов металлов, биохимические методы, патология белков, клинические анализы

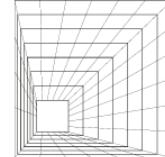
Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой наиболее распространенную форму деменции, основу которой составляют сложные молекулярно-химические процессы. Результаты современных исследований показывают, что, несмотря на идентификацию «виновников» болезни, создание эффективного лекарства осложняется поздним началом терапии, сложностью гематоэнцефалического барьера и неоднозначностью роли амилоидных бляшек. Делается вывод, что победа над БА лежит не в поиске единой «волшебной таблетки», а в комплексной стратегии, основанной на глубоком понимании молекулярной химии мозга и ранней диагностике.

Почему в мозге, который работает как идеальный механизм, вдруг начинается молекулярный хаос?

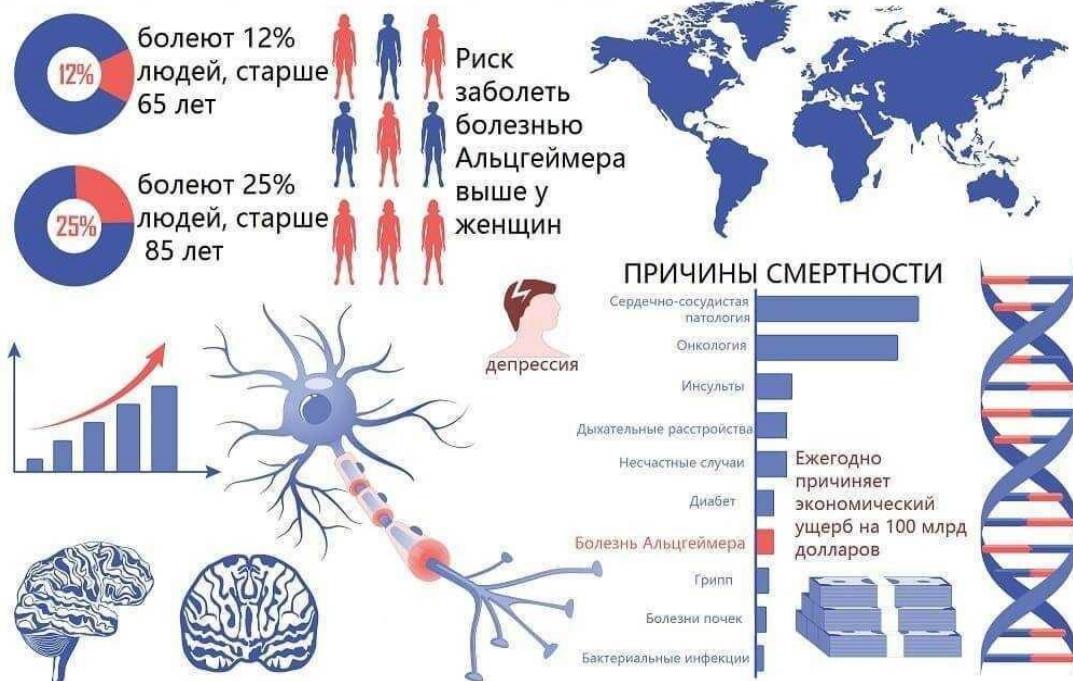
Если причина в белках, то почему простое лекарство «от белка» до сих пор не создано?

Как материя (скопление белков) стирает нематериальное (память, личность)?

Эти вопросы лежат в сердце одной из самых больших медицинских загадок нашего времени — болезни Альцгеймера. БА — это хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей памяти, когнитивных функций и личности. По данным Alzheimer's Disease International, сегодня в мире проживает более 55 миллионов человек с деменцией, и около 60-70% этих случаев приходится на БА. К 2050 году ожидается рост этого числа до 139 миллионов, что создаст беспрецедентную социально-экономическую нагрузку на системы здравоохранения. экономическую нагрузку на системы здравоохранения [1-7].



## БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА



С точки зрения медицинской химии, БА является идеальной, но трагической иллюстрацией того, как нарушение тонких химических равновесий в клетке приводит к катастрофе на уровне целого организма. Актуальность химического подхода заключается в возможности вмешаться в патогенез на молекулярном уровне: ингибирировать образование токсичных белковых агрегатов, стабилизировать нативную структуру белков, корректировать биохимические пути. Патогенез БА представляет собой каскад событий, включающий протеопатию (накопление патологических форм белков —  $\beta$ -амилоида и тау), нейровоспаление, оксидативный стресс и дисфункцию митохондрий. Понимание химии каждого из этих процессов — ключ к созданию эффективных терапевтических агентов [2].



Целью исследования данной работы является комплексный анализ химических и биохимических механизмов патогенеза болезни Альцгеймера, а также критическая оценка



современных и перспективных фармакологических стратегий лечения с позиций медицинской химии.

### Методы и материалы

В работе проведен аналитический обзор научной литературы и данных клинических исследований за последние 10 лет, доступных в базах данных

PubMed, Scopus и на сайтах профильных ассоциаций (Alzheimer's Association, ВОЗ). В рамках теоретического анализа биохимических механизмов рассматривались:

Методы изучения белковой агрегации: флуоресцентная микроскопия с тиофлавиновыми красителями для детекции амилоидных фибрилл, спектроскопия кругового диахроизма и ЯМР для анализа вторичной структуры пептидов.

Моделирование ферментативной активности: кинетические исследования ферментов ( $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазы, киназ и фосфатаз, регулирующих состояние тау-белка).

Анализ роли ионов металлов: методы атомно-абсорбционной спектроскопии для определения уровня ионов Cu, Zn, Fe в тканях мозга, а также дизайн хелаторных соединений.

Оценка эффективности препаратов: данные рандомизированных клинических испытаний (РКИ), анализ структуры и свойств лекарственных молекул (липофильность, способность преодолевать ГЭБ).

В химическом механизме патогенеза осуществляется следующим образом, где амилоидная гипотеза: от пептида к токсичному олигомеру. Ключевое событие — протеолитическое расщепление белкапредшественника амилоида (APP)  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазами с образованием пептида А $\beta$  длиной 40-42 аминокислотных остатка. Особенно гидрофобный А $\beta$ 42 склонен к агрегации. Химически это процесс нуклеации-полимеризации: спонтанно образующиеся олигомеры служат «затравкой» для роста нерастворимых фибрилл, формирующих сенильные бляшки. Однако сегодня главными токсичными агентами считаются не зрелые бляшки, а растворимые олигомеры А $\beta$ . Они обладают высокой химической активностью: нарушают текучесть мембран, формируют кальциевые каналы, индуцируют окислительный стресс и запускают каскад патологических фосфорилирований тау-белка.

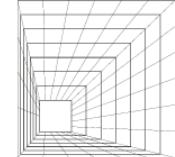
Тау-патия: химия гиперфосфорилирования. Тау — микротрубочко-ассоциированный белок, стабилизирующий цитоскелет нейрона. В БА он подвергается избыточному фосфорилированию по сериновым и треониновым остаткам под действием киназ (GSK-3 $\beta$ , CDK5). Добавление отрицательно заряженных фосфатных групп меняет конформацию тау, снижает его сродство к микротрубочкам и повышает склонность к агрегации в нейрофибрillaryные клубки внутриклеточно. Химически это превращение структурного белка в нерастворимый полиионный агрегат, что приводит к коллапсу транспортной системы нейрона.

Роль окислительного стресса и ионов металлов. Мозг особенно уязвим к действию активных форм кислорода (АФК) из-за высокого потребления кислорода и содержания липидов. Окислительный стресс в БА носит характер порочного круга. А $\beta$  и олигомеры тау сами генерируют АФК, а также связывают ионы переходных металлов ( $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ). Комплексы А $\beta$ -металл катализируют реакцию Фентона, производя огромное количество высокоактивных гидроксильных радикалов, которые повреждают липиды мембран, белки и ДНК нейронов. Дисгемостаз металлов также способствует агрегации белков.

При фармакологическом подходы ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин): обратимо блокируют фермент, расщепляющий нейромедиатор ацетилхолин, чей дефицит корректен с когнитивными нарушениями. Их химическая структура оптимизирована для взаимодействия с активным центром фермента.

Антагонист NMDA-рецепторов (мемантин): неконкурентно блокирует избыточную активацию глутаматных рецепторов, предотвращая эксайтотоксичность и гибель нейронов.

Этиопатогенетическая терапия (нового поколения): Моноклональные антитела против А $\beta$  (адуканумаб, леканемаб): биологические препараты, связывающие различные формы А $\beta$



(олигомеры, фибриллы) и способствующие их клиренсу через микроглию. Их разработка — прорыв, но эффективность умеренна и связана с рисками (отек мозга, микрокровоизлияния). Ингибиторы  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретаз: химические соединения, предназначенные для уменьшения продукции А $\beta$ . Многие потерпели неудачу из-за серьезных побочных эффектов, так как эти ферменты участвуют в обработке других важных белков.

Ингибиторы агрегации тау и модуляторы фосфорилирования: находятся в стадии доклинических и ранних клинических исследований [3].

Почему мы до сих пор не победили Альцгеймер, если знаем его «виновников»? Ответ кроется в сложности системы. Во-первых, патологический процесс начинается за 15-20 лет до симптомов. Терапия начинается слишком поздно, когда нейроны уже необратимо повреждены. Во-вторых, ГЭБ затрудняет доставку лекарств. В-третьих, А $\beta$  и тау, вероятно, выполняют и полезные физиологические функции, и их полное удаление может быть вредным. Болезнь воспаление, метаболизм, сосудистые проблемы является не просто «белковые клубки», а целая сеть нарушений [4].

Как материя стирает нематериальное? Через химическую деградацию синапсов — точек контакта и коммуникации нейронов, где, как полагают, хранятся следы памяти. Токсичные олигомеры А $\beta$  непосредственно нарушают синаптическую передачу, а гибель нейронов из-за тау-патии и окислительного стресса ведет к анатомической дезинтеграции нейронных сетей, кодирующих память и личность.

Научная оригинальность. Оригинальность данной статьи заключается в синтетическом химическим и биохимическом подходе к анализу БА. Мы рассматриваем патогенез не просто как биологический, а как совокупность химических реакций (протеолиза, фосфорилирования, агрегации, окисления, хелатирования). Акцент делается на молекулярных свойствах и реакционной способности ключевых игроков (А $\beta$ , тау, ионов металлов). Кроме того, современные препараты анализируются не только с клинической, но и с чисто химической точки зрения: как их структура определяет механизм действия, селективность и проблемы доставки.

Перспективными направлениями в медицинской химии биологические активные вещества включают в себе мультимодальные лиганды: молекулы, объединяющие в себе, например, хелатор металла, ингибитор агрегации А $\beta$  и антиоксидантную группу.

Нанотехнологии: созданиеnanoносителей для целевой доставки лекарств через ГЭБ и к конкретным клеточным типам.

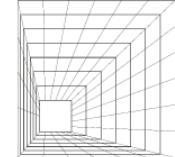
Иммунохимия: разработка вакцин, нацеленных на патологические формы белков, и совершенствование антител.

Терапия, нацеленная на тау: стабилизаторы микротрубочек, ингибиторы тау-киназ, индукторы аутофагии для очистки клеток от агрегатов.

Ранняя диагностика: разработка химических ПЭТ-трассеров и биомаркеров в ликворе/крови для выявления болезни на доклинической стадии [5].

Результаты показывают, что, несмотря на идентификацию «виновников» болезни, создание эффективного лекарства осложняется поздним началом терапии, сложностью гематоэнцефалического барьера и неоднозначностью роли амилоидных бляшек. В статье обсуждаются действующие симптоматические препараты (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин) и новейшие этиопатогенетические подходы, включая моноклональные антитела. Делается вывод, что победа над БА лежит не в поиске единой «волшебной таблетки», а в комплексной стратегии, основанной на глубоком понимании молекулярной химии мозга и ранней диагностике [6]. Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой наиболее распространенную форму деменции, основу которой составляют сложные молекулярно-химические процессы.

Потенциальная польза от выше приведенных предложений не столько «излечение», сколько превращение БА в контролируемое хроническое заболевание (как диабет), что позволит



радикально замедлить прогрессирование и сохранить качество жизни пациентов на долгие годы.

Таким образом, болезнь Альцгеймера представляет собой многомерный химический пазл, где элементы — молекулярные события, а их неправильная сборка ведет к краху высших функций мозга. Несмотря на идентификацию ключевых белков-мишеней, создание эффективного лекарства сталкивается с фундаментальными сложностями: временным лагом патогенеза, многофакторностью процесса и уникальностью среды мозга. Современная медицинская химия движется от простых симптоматических решений к сложным стратегиям, сочетающим таргетинг на белки, коррекцию металлического дисбаланса и борьбу с окислительным стрессом.

Многие исследования лекарство от Альцгеймера считается фантастикой или ответ лежит в ближайшее будущее [7]. Универсальная «таблетка от Альцгеймера», полностью излечивающая болезнь на поздней стадии, - скорее, фантастика. Однако комплексная терапевтическая стратегия, основанная на ранней диагностике и персонализированном воздействии на химические механизмы болезни, - это неизбежное будущее молекулярной медицины, которое уже начинает воплощаться в жизнь с появлением первых патогенетических препаратов.

### **Литература**

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2023.
2. Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297(5580), 353-356.
3. Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*, 179(2), 312-339.
4. Kepp, K. P. (2017). Ten challenges of the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(2), 447-457.
5. Tóth, G., & Gardai, S. J. (2022). Lecanemab: a new hope for Alzheimer's disease therapy. *Trends in Pharmacological Sciences*.
6. ВОЗ. (2021). Глобальный план действий сектора общественного здравоохранения по реагированию на деменцию на 2017-2025 гг.
7. PubMed, Scopus: систематический поиск по ключевым словам «amyloid beta aggregation chemistry», «tau phosphorylation inhibitors», «Alzheimer disease clinical trials».