



UDC: 616.858-008.6:577.21

**EPIGENETIC DYSREGULATION OF DOPAMINERGIC NEURON
DIFFERENTIATION AS A MECHANISM OF PARKINSON'S
DISEASE DEVELOPMENT: TRANSLATIONAL PERSPECTIVES**

Karimov Ulugbek Rustamovich

2nd-year Student Tashkent State Medical University

Scientific Supervisor: Khaitboeva Mukhayo Ravshanovna, PhD

Abstract

Parkinson's disease is traditionally characterized as a progressive neurodegenerative disorder defined by the selective loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and the pathological accumulation of α -synuclein. Although genetic mutations and environmental factors contribute to disease susceptibility, accumulating evidence suggests that epigenetic dysregulation plays a key role both in neuronal differentiation and in later neuronal vulnerability. This review synthesizes current evidence on the mechanisms of epigenetic regulation of dopaminergic neuron differentiation and analyzes how disturbances in DNA methylation, histone modifications, chromatin remodeling, and non-coding RNA networks contribute to the pathogenesis of Parkinson's disease. Special emphasis is placed on translational implications, including induced pluripotent stem cell (iPSC) modeling, epigenetic biomarkers, and emerging therapeutic strategies aimed at epigenome editing.

Keywords: Parkinson's disease, epigenetics, dopaminergic neurons, DNA methylation, histone **modifications, non-coding RNA, iPSC models, epigenome editing.**

**ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ КАК МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ
БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ**

Каримов Улугбек Рустамович

студент 2-курса Ташкентский Государственный Медицинский Университет





**JOURNAL OF
PEDAGOGICAL AND PHILOLOGICAL RESEARCH
VOLUME-1, ISSUE-5, 2026**

Научный руководитель: Khaitboeva Mukhayo Ravshanovna Ph.D.

ABSTRACT. Болезнь Паркинсона (БП) традиционно характеризуется как прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, определяемое селективной потерей дофаминергических нейронов substantia nigra pars compacta и патологическим накоплением α -синуклеина. Хотя генетические мутации и факторы окружающей среды способствуют предрасположенности к заболеванию, накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что эпигенетическая дисрегуляция играет ключевую роль как в нейронной дифференцировке, так и в более поздней уязвимости. Данный обзор синтезирует текущие данные о механизмах эпигенетической регуляции дифференцировки дофаминергических нейронов и анализирует, как нарушения метилирования ДНК, модификации гистонов, ремоделирование хроматина и сети некодирующих РНК способствуют патогенезу болезни Паркинсона. Особый акцент сделан на трансляционные последствия, включая моделирование на индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (iPSC), эпигенетические биомаркеры и возникающие терапевтические стратегии, направленные на редактирование эпигенома.

KEY WORDS: болезнь Паркинсона, эпигенетика, дофаминергические нейроны, метилирование ДНК, модификации гистонов, некодирующие РНК, модели iPSC, редактирование эпигенома

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по распространённости нейродегенеративное заболевание в мире, представляющее растущий вызов для общественного здравоохранения в условиях старения населения.

Клинически БП проявляется брадикинезией, ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, сопровождаемыми немоторными симптомами, включая когнитивные нарушения, дисфункцию вегетативной нервной системы и аффективные расстройства. Нейропатологически заболевание характеризуется





**JOURNAL OF
PEDAGOGICAL AND PHILOLOGICAL RESEARCH
VOLUME-1, ISSUE-5, 2026**

прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов в substantia nigra pars compacta и повсеместным накоплением неправильно свёрнутых агрегатов α -синуклеина, образующих тельца Леви.

Хотя мономерные формы БП, связанные с мутациями генов SNCA, LRRK2, PARK2 и PINK1, предоставили механистические инсайты, большинство случаев являются спорадическими и, вероятно, возникают из сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды. Однако генетические варианты сами по себе не полностью объясняют селективную уязвимость нейронов. Дофаминергические нейроны представляют высокоспециализированную популяцию, определяемую уникальными электрофизиологическими свойствами, обширной аксональной ветвью, высоким метаболическим спросом и строго регулируемой транскрипционной идентичностью.

Новые данные свидетельствуют о том, что установление и поддержание дофаминергической идентичности зависит от тонко настроенных эпигенетических программ во время эмбрионального развития. Эти программы управляют последовательной активацией и репрессией факторов транскрипции, включая Nurr1 (NR4A2), Lmx1a/b, FoxA2, Pitx3 и En1/2, которые управляют спецификацией вентраль пола среднего мозга и дофаминергической дифференцировкой. Эпигенетические механизмы – включая метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов, комплексы ремоделирования хроматина и некодирующие РНК – контролируют доступность хроматина и приверженность линии во время нейрогенеза.

Понимание того, как эпигенетическая регуляция управляет дифференцировкой дофаминергических нейронов и как её нарушение способствует патогенезу болезни Паркинсона, критически важно для разработки вмешательств, модифицирующих заболевание.





Цель исследования

Цель настоящего обзора состоит в анализе роли эпигенетической регуляции при дифференцировке дофаминергических нейронов и оценке того, как дисрегуляция этих механизмов способствует патогенезу болезни Паркинсона, с особым акцентом на трансляционные следствия, включая моделирование заболевания, разработку биомаркеров и эпигеном-направленные терапевтические стратегии.

Материалы и методы

Был проведён структурированный литературный обзор с использованием PubMed и соответствующих биомедицинских баз данных. Поиск включал комбинации следующих ключевых слов: "дифференцировка дофаминергических нейронов", "эпигенетика И болезнь Паркинсона", "метилование ДНК И SNCA", "модификация гистонов И substantia nigra", "ремоделирование хроматина И развитие среднего мозга", "микроРНК И болезнь Паркинсона", "iPSC И болезнь Паркинсона" и "редактирование эпигенома И нейродегенерация".

Период поиска охватил публикации с 1999 по 2024 год для захвата как фундаментальных, так и современных исследований. Приоритет был отдан рецензируемым исходным исследованиям и систематическим обзорам, обеспечивающим механистические или трансляционные инсайты. Экспериментальные модели включали анализы образцов мозга человека пост-мортем, животные модели, системы дифференцировки эмбриональных стволовых клеток, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки и платформы эпигенетического модулирования на основе CRISPR.

Результаты

1. Эпигенетическая регуляция дифференцировки дофаминергических нейронов
Метилование ДНК, происходящее главным образом в остатках цитозина в динуклеотидах CpG, представляет собой фундаментальный эпигенетический механизм, регулирующий экспрессию генов. Во время эмбриогенеза паттерны



метиляции ДНК подвергаются обширному ремоделированию, направляя спецификацию линии и стабилизируя идентичность клеток. В развивающемся среднем мозге спецификация дофаминергических нейронов требует точного деметиляции промоторов и энхансеров, связанных с нейрогенными факторами транскрипции.

ДНК-метилтрансферазы (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B) устанавливают и поддерживают паттерны метилирования, в то время как ферменты Ten-Eleven Translocation (TET) опосредуют активное деметиляцию ДНК путём окисления 5-метилцитозина. Исследования продемонстрировали, что DNMT3A особенно важна при нейрогенезе, так как условное удаление приводит к нарушению нейронной зрелости и изменённой синаптической функции.

Модификации гистонов – включая ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование – модулируют структуру хроматина и экспрессию генов. Во время дофаминергической дифференцировки обогащение активирующими метками, такими как H3K4me3 и H3K27ac, в промоторных и энхансерных регионах облегчает приверженность линии. И наоборот, репрессивные метки, такие как H3K27me3, опосредованные Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2), молчат альтернативные программы линии, чтобы обеспечить дофаминергическую идентичность.

АТФ-зависимые комплексы ремоделирования хроматина регулируют позиционирование нуклеосом и архитектуру хроматина. Комплексы, такие как SWI/SNF (BAF-комплексы), необходимы для нейронной дифференцировки. В областях среднего мозга состав BAF-субъединиц динамически изменяется, отражая стадийно-специфические требования развития.

2. Эпигенетические изменения при болезни Паркинсона

Хотя эпигенетическая регуляция существенна для дифференцировки дофаминергических нейронов, накапливающиеся данные демонстрируют, что



паттерны метилирования ДНК значительно изменены при болезни Паркинсона. Эти изменения затрагивают гены, участвующие в синаптической передаче, функции митохондрий, ответе на окислительный стресс и гомеостазе белков.

Один из наиболее последовательно воспроизводимых результатов касается гена SNCA, кодирующего α -синуклеин. Гипометилирование островков CpG в промоторной области SNCA и области интрона 1 было обнаружено в образцах substantia nigra от пациентов с БП.

Сниженное метилирование коррелирует с повышенной экспрессией α -синуклеина, предполагая прямую механистическую связь между эпигенетической дисрегуляцией и патологическим накоплением белка.

Ацетилирование гистонов и паттерны метилирования глубоко нарушены при болезни Паркинсона. Исследования образцов substantia nigra пост-мортем выявляют повышенные уровни глобального ацетилирования гистонов, в частности ацетилирование H3 и H4. Повышенное ацетилирование локуса SNCA усиливает транскрипционную активность, усиливая экспрессию α -синуклеина.

Кроме того, некодирующие РНК, включая микроРНК (miRNA) и длинные некодирующие РНК (lncRNA), представляют дополнительные регуляторные слои, формирующие идентичность нейронов. Несколько микроРНК, вовлечённых в дофаминергическую дифференцировку, дисрегулируются при БП. miR-133b, обычно обогащённая в дофаминергических нейронах среднего мозга, значительно снижена в мозге с БП. Эта микроРНК регулирует экспрессию Pitx3, транскрипционного фактора, необходимого для дофаминергической зрелости.

3. Модели iPSC и трансляционные подходы

Технология индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) революционизировала изучение нейродегенеративных заболеваний.

Фибробласты, полученные от пациентов, перепрограммированные в плюрипотентные клетки и впоследствии дифференцированные в





**JOURNAL OF
PEDAGOGICAL AND PHILOLOGICAL RESEARCH
VOLUME-1, ISSUE-5, 2026**

дофаминергические нейроны, предоставляют мощную платформу для моделирования БП в контексте человеческой генетики.

Сравнительное эпигеномное профилирование контрольных и полученных от пациентов с БП iPSC-дифференцированных дофаминергических нейронов выявляет дифференциальную доступность хроматина в генах, регулирующих функцию митохондрий, синаптическую передачу и ответы на стресс. Эти клетки часто проявляют повышенную чувствительность к окислительному стрессу и нарушенный рост нейритов, согласующийся с развитием уязвимости.

Обратимость эпигенетических модификаций фундаментально отличает их от статических генетических мутаций и обеспечивает убедительное обоснование для терапевтического воздействия. Избирательное ингибирование HDAC6 проявило многообещающие результаты благодаря его роли в аутофагном потоке и клиренсе α -синуклеина. Кроме того, ингибирование HDAC класса I, по-видимому, улучшает экспрессию нейротрофических факторов и генов антиоксидантов.

Появление платформ для редактирования эпигенома, направленных на локус, преобразовало эту область. dCas9, слитый с каталитическими доменами DNMT3A или TET1, позволяет направленное метилирование или деметилирование в определённых геномных локусах. В клеточных моделях БП целевое подавление транскрипции SNCA с использованием редактирования эпигенома на основе CRISPR снижает накопление α -синуклеина и ослабляет ответы окислительного стресса.

Эпигенетические биомаркеры представляют многообещающий путь для раннего выявления и мониторинга заболевания. Изменённые паттерны метилирования SNCA были обнаружены в клетках периферической крови пациентов с БП. Дифференциальная экспрессия циркулирующих микроРНК – включая miR-34b/c, miR-7 и miR-133b – коррелирует с тяжестью и прогрессией заболевания.

Обсуждение



Сходство данных из генетических, эпигенетических, клеточных и трансляционных исследований поддерживает унифицированную базу для понимания патогенеза болезни Паркинсона. Вместо просмотра БП исключительно как следствия позднего скопления белка или изолированных генетических мутаций, новые данные предполагают, что эпигенетическая дисрегуляция при дифференцировке дофаминергических нейронов устанавливает скрытое состояние уязвимости.

Аномалии метилирования ДНК, дисбаланс модификации гистонов, дефекты ремоделирования хроматина и дисрегуляция некодирующих РНК не работают изолированно. Вместо этого эти эпигенетические слои сходятся на дестабилизацию транскрипционных сетей, необходимых для нейронной устойчивости. Селективная уязвимость дофаминергических нейронов может, таким образом, отражать как их развивающуюся эпигенетическую "память", так и их неотъемлемые метаболические и электрофизиологические свойства.

Критически важный инсайт состоит в том, что эпигенетические механизмы динамичны и потенциально обратимы. В отличие от фиксированных генетических мутаций, aberrantные эпигенетические состояния теоретически могут быть исправлены. Это отличает эпигенетические подходы от чисто генетических вмешательств и объясняет терапевтический энтузиазм в отношении стратегий, направленных на эпигеном.

Будущие исследования должны приоритизировать: (1) продольное эпигеномное картирование в группах риска для выявления ранних биомаркеров, (2) интеграцию наборов данных мульти-омиков для понимания системных нормативных изменений, (3) разработку нейрон-специфических эпигенетических модуляторов для минимизации побочных эффектов и (4) трансляционные клинические испытания стратегий, нацеленных на хроматиновую регуляцию.

Заключение



Болезнь Паркинсона не может быть полностью объяснена позднежизненным скоплением белка или изолированными генетическими мутациями. Растущие данные поддерживают модель, в которой эпигенетическая дисрегуляция при дифференцировке дофаминергических нейронов устанавливает скрытое состояние уязвимости, которое взаимодействует с возрастом-связанными стрессорами. Понимание болезни Паркинсона через развивающейся эпигенетической парадигмы объединяет молекулярную нейробиологию и клиническое вмешательство, предлагая путь к прецизионной терапии и модификации заболевания.

Список литературы:

- 1. Jowaed A, et al. DNA methylation regulates α -synuclein expression. Proc Natl Acad Sci USA. 2010.**
- 2. Desplats P, et al. Alpha-synuclein sequesters DNMT1 from the nucleus. J Biol Chem. 2011.**
- 3. Guhathakurta S, et al. SNCA methylation in Parkinson's disease. Hum Mol Genet. 2017.**
- 4. Song Y, et al. Epigenetic regulation in PD. Neurosci Bull. 2014.**
- 5. Coufal NG, et al. Chromatin remodeling in neurodevelopment. Nature. 2009.**
- 6. Jakovcevski M, Akbarian S. Epigenetic mechanisms in neurological disease. Nat Med. 2012.**
- 7. Masliah E, et al. Histone acetylation in PD. Ann Neurol. 2013.**
- 8. Qureshi IA, Mehler MF. Non-coding RNA in neurodegeneration. Nat Rev Neurosci. 2012.**
- 9. Soldner F, et al. Parkinson's disease modeling with iPSC. Cell. 2011.**
- 10. Kriks S, et al. Dopamine neuron differentiation from human ESCs. Nature. 2011.**
- 11. Andersson ER, et al. Midbrain dopaminergic development. Development. 2006.**





**JOURNAL OF
PEDAGOGICAL AND PHILOLOGICAL RESEARCH
VOLUME-1, ISSUE-5, 2026**

12. Kim J, et al. miR-133b in PD. *Nature*. 2007.
13. Scherzer CR, et al. Genome-wide methylation in PD. *Brain*. 2008.
14. Lee JH, et al. Chromatin dynamics in neurodegeneration. *Neuron*. 2016.
15. Zhang P, et al. Histone methylation in PD models. *Mol Neurodegener*. 2022.
16. Grunewald A, et al. Mitochondrial dysfunction in PD. *Nat Rev Neurosci*. 2019.
17. Xu Z, et al. TET-mediated demethylation in neurons. *Nat Commun*. 2018.
18. Fernandez-Santiago R, et al. Epigenome-wide PD analysis. *Hum Mol Genet*. 2015.
19. Sharma S, et al. Epigenetic aging in PD. *Acta Neuropathol*. 2019.
20. Gjoneska E, et al. Conserved epigenomic signals in neurodegeneration. *Nature*. 2015.

