

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Поступил 18.10.12

*Памяти Николая Карабана,
талантливого врача, романтика неба*

Представлен обзор результатов современных исследований, которые позволяют обобщить накопленные представления о молекулярных механизмах развития ряда нейродегенеративных заболеваний и роли расстройств этих механизмов в патогенезе нарушений, напрямую связанных с митохондриальной функцией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: митохондрии, митохондриальная дисфункция, нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, синдром Лея, атаксия Фридрейха.

ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания составляют группу заболеваний нервной системы, которые связаны с прогрессирующей гибелью нейронов, относящихся к разным типам [1]. К числу таких нейродегенеративных патологий, без сомнения, можно отнести болезни Паркинсона, Альцгеймера и Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, синдром Лея, атаксию Фридрейха, болезнь Альперса–Хателохера, наследственную оптическую нейропатию Лебера, синдром Кернса–Сейра [2], а также ряд других заболеваний, не считая психических расстройств. Последние достижения в области молекулярной биохимии, цитологии и биохимии позволяют утверждать, что значительную часть нейродегенеративных форм патологии можно отнести к так называемым митохондриальным болезням (МХБ) – обширной гетерогенной группе наследственных заболеваний («первичная митохондриальная недостаточность») и патологических состояний ненаследственной природы («вторичная митохондриальная недостаточность») [3]. Эти

болезни обусловлены нарушениями структуры и функций митохондрий (МХ), а также расстройствами системы тканевого дыхания.

Как известно, МХ производят большую часть энергии для организма в целом и нейронов в частности путем окислительного фосфорилирования соответствующих субстратов, обеспечивая макроэргами АТФ-зависимые субклеточные структуры и процессы (функционирование ионных каналов, клеточных рецепторов, клеточных насосов, высвобождение и утилизацию транмиттеров) [4]. Все это играет исключительную роль в механизмах жизни/гибели клеток, поскольку обеспечивает регуляцию энергетического метаболизма и процесса апоптоза [5, 6]. Ввиду ограниченных гликолитических способностей нейроны зависят от энергопродукции МХ в значительно большей степени, чем другие клетки человеческого организма. Кроме того, МХ вовлекаются в осуществление таких клеточных функций, как гомеостаз кальция, регуляция внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала, синаптическая пластичность. Как правило, нейроны обладают большим количеством МХ, скопления которых особенно значительны в местах синаптических контактов. Скопления МХ в области синапсов играют существенную роль в поддержании механизмов синаптической переда-

¹ Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, Киев (Украина).

Эл. почта: dr_kolesnikova@ukr.net (Е. Э. Колесникова).

чи, кроме всего прочего, за счет способности этих органелл функционировать как буферные системы по отношению к ионам Ca^{2+} . Обладая собственным (хотя и ограниченным) аппаратом ДНК, МХ могут делиться, сливаться, мигрировать, обеспечивая энергией различные процессы в нейронах. Как показали результаты работ последних лет, координированное слияние (fusion) МХ способствует поддержанию стабильности митохондриальной ДНК [7, 8], и наоборот, нарушения динамики МХ могут определять развитие нейродегенеративных процессов.

Вместе с тем, при осуществлении МХ своей физиологической функции возникает эффект своеобразного открытого «ящика Пандоры». МХ являются основными производителями свободных окислительных радикалов (reactive oxygen species – ROS); в то же время белки этих органелл особо уязвимы к действию таких радикалов [5, 6]. К числу потенциальных мишеней ROS внутри самих МХ можно отнести их ДНК, липиды и белки мембран МХ. Отдельные МХ содержат в себе от четырех–10 молекул ДНК до 1000–10000 копий ДНК, кодирующих 13 белков дыхательной цепи этих органелл. Семь из данных белков относятся к I комплексу, один – к III комплексу, три – к IV комплексу и два – к V комплексу. В МХ присутствуют два вида рибосомальных РНК и 22 вида транспортных РНК [9]. Наиболее распространенные типы повреждений МХ ДНК – точечные мутации, модификации и делеции – вызывают дисфункцию МХ и запускают механизмы апоптоза [2]. Известно, что повреждения МХ ДНК и окислительный стресс способствуют появлению пор (мегаканалов) в мембране МХ (mitochondrial transition pores – МТР) с последующим высвобождением цитохрома *c* и фактора индукции апоптоза (apoptosis-inducing factor – AIF) из трансмембранного матрикса в цитозоль. Признаками дисфункции МХ при нейродегенеративных процессах могут служить ультраструктурные изменения в этих органеллах, ингибирование комплексов их дыхательной цепи, снижение интенсивности продукции АТФ, повышение уровня продукции ROS, интенсификация процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), окислительная модификация протеинов, индукция открывания МТР, делеции в ДНК МХ, нарушения их буферной функции относительно ионов Ca^{2+} , снижение мембранного потенциала МХ [4]. Учитывая то количество процессов, которые обеспечивают МХ, не вызывает удивления факт неоспоримой связи между дис-

функцией МХ и патогенезом нейродегенеративных заболеваний.

В настоящем обзоре мы попытались более или менее детально отобразить упомянутую выше взаимозависимость нарушений функций МХ и развития патологических процессов в нервной системе, составляющих суть нейродегенеративных заболеваний.

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА (БП)

Симптомы БП впервые были описаны еще в Аюрведе – древнеиндийском врачебном трактате, в материалах, датируемых 4000–2000 г. до н. э. [10]. В 1817 г. Паркинсон (по фамилии которого болезнь и получила свое современное название) детально описал клиническую картину заболевания в монографии “An Assay of the Shaking Palsy”. В настоящее время БП рассматривают как хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с нарушениями деятельности преимущественно базальных ганглиев головного мозга [1]. Как известно, внешние проявления БП характеризуются триадой клинических признаков – акинезией, ригидностью и мышечным тремором [10, 12]. Частота развития заболевания составляет порядка 65–187 случаев на 100000 населения; начало развития заболевания приходится в среднем примерно на возраст 57 лет. Через 10 лет после начала БП две трети больных становятся тяжелыми инвалидами либо умирают; через 15 лет соответствующая пропорция достигает 80 % [1].

Вплоть до наших дней БП квалифицировали как негенетическое заболевание. Учитывая же тот факт, что БП известна на протяжении стольких веков без существенных изменений в симптоматике (даже после промышленной революции и начала использования широкого спектра различных современных фармакологических агентов), можно полагать, что средовые факторы играют не столь уж значительную роль в генезе симптомов БП. Механизмы возникновения БП пока остаются точно не установленными. Однако существуют несколько гипотез относительно ее патогенеза. Они связывают болезнь, в частности, с дисфункцией МХ и убиквитин-протеасомальной дисфункцией, действием окислительного стресса, воспалением, апоптозом, действием средовых токсинов либо повышенной уязвимостью и последствиями ряда инфекций [10]. Вместе с тем, определить, каким конкретно образом столь различные патогенетические

события вызывают БП, пока не удалось. Различные генотипы пациентов, страдающих БП, свидетельствуют о наличии не одного, а нескольких молекулярных патогенетических путей развития заболевания. Еще предстоит установить, действуют ли они в отдельности либо «сливаются» в один или несколько конечных путей. Все такие патогенетические звенья воздействуют на выживание и/или гибель нейронов в нескольких уязвимых локусах мозга – прежде всего черной субстанции (*substantia nigra* – SN, ЧС), голубом пятне (*locus coeruleus*), дорсальном моторном ядре вагусного нерва [13]. Известно, что некоторые симптомы двигательных нарушений при БП начинают проявляться уже при потере порядка 60 % дофаминергических нейронов ЧС, однако четко выраженными они становятся лишь после гибели около 80 % этих клеток. Гистологическим признаком БП считают наличие телец Леви в телах выживших нейронов компактной части ЧС. Тельца Леви – эозинофильные фибриллярные внутриклеточные включения, которые состоят из белков, жирных кислот и полисахаридов [1]. Функция телец, описанных Леви в 1912 г., в патогенезе БП вплоть до настоящего времени не установлена. Основными белковыми компонентами телец Леви являются α -синуклеин, белки нейрофиламентов и убиквитин.

Около 5–10 % всех случаев БП имеют прямую наследственную моногенную основу (familial form of PD), тогда как значительное большинство клинических случаев заболевания соответствует спорадической (идиопатической) форме БП мультифакторной природы. В настоящее время накоплено достаточно доказательств того, что именно дисфункция МХ и окислительный стресс (как результат продукции избытка свободных радикалов в МХ) имеют решающее значение для патогенетического каскада событий при БП. В частности, постоянными феноменами в клетках ЧС и тромбоцитах пациентов с БП являются повреждение субъединиц и дефицит активности I комплекса дыхательной цепи МХ.

Одним из источников недостаточности МХ в дофаминергических нейронах ЧС может служить клональное накопление в этих клетках делеций (потеря участков) митохондриальной ДНК [14, 15]. В частности, направленная делеция гена транскрипционного фактора *A* (*TFAM*) МХ в дофаминергических нейронах приводит к развитию у животных симптомов БП, обусловленных нарушением экспрессии ДНК МХ и дефектами функционирования

дыхательной цепи [16]. В общей сложности было картировано 15 локусов моногенных форм БП, причем только часть установленных локусов (порядка 10) могут быть «ответственными» за развитие заболевания в достаточно большом количестве семей (familial forms of PD) [1]. Еще меньше изучена роль данных локусов в развитии наиболее часто встречаемой спорадической формы БП. Поскольку при обеих формах БП наблюдается общая картина дегенерации дофаминергических нейронов ЧС, упомянутый факт позволяет предполагать существование неких общих патогенетических механизмов.

Связь упомянутой выше дисфункции МХ и развития сопутствующего окислительного стресса с патогенезом БП подтверждается выявленной ролью основных «паркинсонических» генов – *PARK1* и *PARK4* (кодируют α -синуклеин), *PARK2* (кодирует паркин), *PARK7* (кодирует белок DJ-1), *PARK5* (кодирует убиквитин-карбоксил-терминальную эстеразу L1 – UCH-L1, составляющую порядка 2 % растворимых белков мозга), *PARK6* (кодирует белок PINK1 – митохондриальную протеинкиназу) и *PARK8* (кодирует протеин LRRK2). Как упоминалось ранее, с расстройствами синтеза α -синуклеина связывают процессы аномальной белковой деградации и развития дисфункции МХ [10, 15]. Установлено, что α -синуклеин накапливается в МХ нейронов ЧС и стриатума, снижая активность I комплекса дыхательного центра МХ и способствуя развитию интенсивного окислительного стресса [17]. Нокаутные по гену паркина животные демонстрируют повышенный уровень биохимических маркеров окислительного стресса и наличие дисфункции МХ. В то же время ассоциация интенсивно экспрессируемого паркина с белком TFAM в культуре клеток существенно улучшает биогенез в МХ [18]. Повышенная чувствительность DJ-1-нокаутных мышей к действию токсина MPTP (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина) позволяет предполагать участие DJ-1 в антиоксидантной защите нервных клеток, а также определенную роль DJ-1 в качестве возможного «сенсора» окислительного стресса [15, 19]. Результаты изучения генов, кодирующих протеинкиназы, PINK1 и LRRK2, свидетельствовали о вовлечении киназного механизма в реализацию митохондриального сценария клеточной гибели при БП [15]. Кроме того, в исследованиях на культуре дофаминергических нейронов было показано влияние дефицита PINK1 на развитие морфометрически выявляемых аномалий МХ [20]. В то же время было обнаружено, что у

мышей делеция гена, кодирующего PINK1, сопровождается нарушениями дыхания МХ и повышением чувствительности к окислительному стрессу клеток стриатума, но не коры больших полушарий. Это указывало на специфичность проявлений такого дефекта для дофаминергических нейронов [21]. Сходная картина дофаминергической дегенерации и множественных аномалий МХ отмечалась у дрозофил с мутациями гена паркина [22]. По-видимому, PINK1 и паркин сообща способствуют нормальному делению МХ и ингибируют их слияние, таким образом регулируя динамику количества МХ, необходимую для нормальной жизнедеятельности нейронов [23, 24].

Как оказалось, гены *PARK* достаточно часто могут подвергаться небольшим мутациям, которые сами по себе не приводят к манифестации заболевания БП, но вместе с тем существенно повышают риск развития данной патологии [10]. Это обстоятельство требует дальнейших детальных исследований нарушений экспрессии *PARK*-генов и проявлений их функции на уровне МХ в специфических регионах мозга.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА (БА, СЕНИЛЬНАЯ ДЕМЕНЦИЯ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ТИПА)

БА – наиболее распространённая форма деменции, неизлечимое нейродегенеративное заболевание, которое связано с гибелью нейронов коры головного мозга [25] (в основном в височных и теменных областях, а также во фронтальной области и поясничной извилине). БА характеризуется прогрессирующим ослаблением когнитивной активности и нарушениями памяти. Заболевание впервые было описано психиатром Альцгеймером в 1906 г. [6]. К БА относятся порядка 80 % всех случаев деменции в клинической практике; она представляет собой четвертую по частоте причину смертности людей старше 65 лет. 95 % случаев БА, видимо, не связаны с действием наследственных факторов, рассматриваются как спорадические и имеют комплексную идиопатическую природу [26]. Количество пациентов с БА в современном мире оценивалось на 2005 г. как 24.3 млн человек. При соответствующей экстраполяции с учетом 4.6 млн новых случаев заболевания, регистрируемых ежегодно, число пациентов должно увеличиваться вдвое каждые 20 лет, достигнув 81.1 млн к 2040 г. [27]. Кроме «обычных» слу-

чаев проявления заболевания в пожилом и старческом возрасте, существует «ранняя» разновидность БА – относительно редкая форма данной патологии. Морфологическая картина повреждений нервных клеток при БА характеризуется появлением в головном мозгу содержащих специфический белок β -амилоид ($A\beta$) внеклеточных бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков (neurofibrillary tangles, NFT), состоящих из аномально гиперфосфорилированного тау-белка. Молекулярные механизмы развития БА пока точно не установлены; предполагается, что компоненты $A\beta$ -бляшек обладают выраженной нейротоксичностью [25].

Сравнительно небольшая часть клинических случаев БА имеют явный наследственный характер и определяются аутосомальными доминантными мутациями. В связи с этим возникает закономерный вопрос о причине многочисленных спорадических случаев БА. Все большее количество накопленных фактов свидетельствуют о том, что патогенез БА связан с развитием митохондриальной дисфункции на ранних стадиях заболевания с последующим усилением проявлений окислительного стресса; это в дальнейшем приводит к развитию процесса нейродегенерации [6, 28]. Так, Манчак и соавт. [29] обнаружили повышение концентрации пероксида водорода и снижение активности цитохромоксидазы у молодых мышей линии Tg2576 (являющихся генетической моделью БА) непосредственно перед появлением бляшек $A\beta$. Это указывало на участие митохондриальных нарушений и окислительный стресс в числе ранних событий патогенеза БА.

Есть веские основания полагать, что дисфункция МХ является основным патогенетическим механизмом на ранних стадиях развития БА [6], поскольку именно энергодефицит представляет собой фундаментальную особенность как клеток мозга, так и клеток периферических тканей у пациентов с БА. Существуют доказательства вовлеченности МХ в механизм, посредством которого протеин $A\beta$ (производное белка-прекурсора амилоида, amyloid precursor protein – APP) нарушает синаптическую передачу и способствует нейродегенерации. Показано, что $A\beta$ образуется из APP в результате двухстадийного протеолитического процесса с участием β - и γ -секретаз [26]. Сначала APP разделяется β -сайтом APP-разрезающего энзима (BACE1) – представителя семейства аспартил-протеаз – с образованием мембраносвязанных C-терминалей (C99, CTF β). Затем с помощью γ -секретазы синтезируется пептид из 40 или

42 аминокислот – $A\beta_{40}$ или $A\beta_{42}$. Миноритарные формы $A\beta$ ($A\beta_{35}$, $A\beta_{37}$ и $A\beta_{38}$) играют существенно меньшую патогенетическую роль. $A\beta_{40}$ синтезируется в больших количествах, чем $A\beta_{42}$; обе формы $A\beta$ участвуют в образовании амилоидных бляшек. Однако при этом $A\beta_{42}$ обладает гораздо большей токсичностью [30] и способностью к образованию фибрилл [31]. Было показано, что большие количества $A\beta$ и APP накапливаются в МХ нейронов мозга пациентов, страдающих БА [32, 33]. Существует представление о том, что усиление продукции H_2O_2 способствует повышению растворимости $A\beta$ и поступлению его в МХ; это сопровождается интенсивной продукцией ROS [29].

Кроме того, установлено, что генетическая предрасположенность к БА обусловлена мутациями генов, ответственных за синтез APP и пресенилиновой субъединицы γ -секретазного комплекса (указанная субъединица является каталитическим центром данного комплекса) [34, 35]. Упомянутые мутации способствуют усилению продукции $A\beta$ и/или изменению соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ [36, 37].

Делеция ДНК⁴⁹⁷⁷ в МХ зачастую встречается в нейронах нормально (физиологически) стареющего мозга. В то же время в МХ образцов мозга пациентов с БА обнаруживают особо высокие концентрации ДНК⁴⁹⁷⁷ [38]. Полагают, что именно это обуславливает снижение активности определенных ферментов системы окислительного фосфорилирования и возникновение дисфункции МХ. Очевидно, что при БА существует своеобразный порочный круг, в котором повреждения ДНК МХ усиливают продукцию ROS, а последний процесс, в свою очередь, интенсифицирует повреждения ДНК МХ.

Одновременно было установлено, что МХ в условиях БА претерпевают значительные структурные изменения. При этом отмечается заметная аккумуляция митохондриальных ДНК и белков в цитоплазме и вакуолях, что ускоряет деградацию уцелевших МХ и снижает их количество в целом [28]. Кроме того, было показано, что МХ мигрируют из аксонов повреждаемых пирамидных нейронов [39]. В результате таких процессов изменяются уровни протеинов группы ГТФаз, отвечающих за слияние и деление МХ (fusion/fission proteins), в частности содержание DrP1 (или DLP, dynamic-like protein – ключевого медиатора разделения МХ), OPA1 (белка optic atrophy-1, отвечающего за слияние внутренних мембран МХ), Mfn1 и Mfn2 (митофузина, отвечающего за слияние наружных мембран данных органелл). Концентрации упомянутых белков сни-

жаются, а уровень медиатора деления МХ hFis1 повышается [39, 40]. Было установлено, что олигомеры $A\beta$ -производных лигандов (amiloid-beta diffusible ligands – ADDL) вызывают фрагментацию МХ, сопровождаемую, тем не менее, уменьшением плотности их популяции [40]. Оказалось, что вызванные действием ADDL синаптические изменения в соответствующих образованиях мозга тесно коррелируют со степенью выраженности дисфункции МХ. Таким образом, можно заключить, что аномальная динамика состояния и количества МХ играет очень существенную роль в патогенезе БА.

Очевидно, аккумуляция APP и $A\beta$ в МХ тканей мозга способствует изменениям активности и количества энзимов этих органелл – цитохромоксидазы (ЦОКС – фермента IV комплекса), пируватдегидрогеназы (ПДГ) и α -кетоглутаратдегидрогеназы (α -КДГ) [29, 41, 42]. Удалось установить, что нарушения процесса окислительного фосфорилирования в МХ прямо коррелируют с выраженностью клинических симптомов развивающегося заболевания [43]. В наибольшей степени дефектность дыхательной цепи связана с нарушением активности ЦОКС; это отмечается как в тканях мозга, так и в тромбоцитах и фибробластах пациентов, страдающих БА [44, 45].

БОЛЕЗНЬ ХАНТИНГТОНА (БХ, СИНДРОМ ХАНТИНГТОНА, ХОРЕЯ ХАНТИНГТОНА)

БХ – аутосомальное нейродегенеративное заболевание, вызываемое патологической элонгацией кодона цитозин-аденин-гуанин (CAG) в экзоне гена белка хантингтина (ХТТ) [46]. Симптомы БХ проявляются, как правило, в возрасте 35–50 лет. Частота встречаемости БХ составляет примерно 1:1 000 000 [47]. Клинические проявления БХ представляют собой сочетание прогрессирующих двигательных, когнитивных и эмоциональных нарушений с постепенным развитием деменции и смертью пациентов через 15–20 лет от начала проявления симптомов [48]. Нейроморфологическая картина БХ характеризуется атрофией стриатума (преимущественно погибают ГАМК-эргические нейроны среднего размера), а на поздних стадиях заболевания – атрофией коры головного мозга. Замечено, что нейроны стриатума, которые посылают аксоны к наружному сегменту *globus pallidus* и в которых экспрессируется энкефалин, дегенерируют на более ранних этапах и в значительно большей сте-

пени, чем нейроны с проекциями в ЧС и во внутренний сегмент *globus pallidus* (такие нейроны стриатума содержат в себе субстанцию Р и диноρφин). Установлено, что утрата нейронов в стриатуме сопровождается фибриллярным астроцитозом. Внутринейронные агрегации, отмечаемые в мозгу пациентов с БХ, дают характерную иммунологическую реакцию на наличие белков ХТТ и убиквитина [49]. Дегенерация кортикальных нейронов при БХ затрагивает преимущественно V и VI слои и в меньшей степени III слой серого вещества [50].

Хотя клинические особенности упомянутого заболевания и его аутосомально-доминантный характер наследования были впервые описаны Хантингтоном в 1872 г., ген, мутация которого определяет манифестацию клинических проявлений БХ, был идентифицирован только в 1993 г. Было обнаружено, что ген, связанный с развитием БХ, локализован в коротком плече хромосомы 4 (локус *4q16.3*) и кодирует белок ХТТ (молекулярная масса 350 кДа) с окончательно не установленной функцией. Было показано, что ХТТ локализуется в телах и дендритах нейронов, а также в нервных волокнах; он встречался во многих клеточных органеллах – комплексе Гольджи, эндоплазматическом ретикулуме, везикулах, микротрубочках и МХ [47, 49]. Предполагается, что ХТТ относится к группе протеинов, отвечающих за внутриклеточный транспорт (в частности, транспорт везикул), сигнальные процессы в нервных клетках и структуру их цитоскелета. Локализация ХТТ в ядре позволяет одновременно предполагать, что он взаимодействует с протеинами, участвующими в транскрипции генов [51].

Известно, что основу изменений ДНК при БХ составляют множественные повторы кодона САG. Это приводит к удлинению участка N-терминали ХТТ, связанного с полиглутамином (этот факт позволяет отнести БХ к так называемым полиглуталовым болезням (*polyglutamine diseases*) [46]). Взаимодействие мутантного ХТТ с другими белками может приводить к нарушению клеточных функций и/или полимеризации ХТТ с последующим образованием нерастворимых агрегатов. В «нормальной» популяции САG-повторы могут наблюдаться в количестве от шести до 39. У субъектов же, у которых отмечается более 39 (до 180) повторов, развивается БХ [47, 52]. При наличии 35–39 САG-повторов заболевание БХ может либо развиваться, либо не развиваться. Если имеются 40 и более повторов кодона, все характерные клинические симптомы БХ наблюдаются с неизбежностью.

Оказалось, однако, что экспрессия мутантного ХТТ и локализация внутриклеточных включений в мозгу пациентов, страдающих БХ, не коррелируют с паттерном селективной нейродегенерации. Так, в частности, экспрессия ХТТ в стриатуме, который максимально повреждается при БХ, минимальна по сравнению с таковой в других регионах мозга [48, 54]. Механизм образования в цитоплазме и ядрах нейронов нерастворимых агрегатных тел, представляющих собой накопления мутантной формы ХТТ, не установлен. Вместе с тем, существует тесная связь между количеством САG-повторов и плотностью внутриклеточных агрегатов [53].

При БХ отмечаются нарушения энергетического метаболизма как непосредственно в мозгу, так и в периферических тканях пациентов [55, 56]. У пациентов с БХ были выявлены сниженная активность II и III комплексов дыхательной цепи МХ на фоне менее выраженной дефектности IV комплекса в стриатуме (хвостатое ядро) и полного отсутствия подобного дефекта в других участках мозга [57–59]. Системное введение 3-NP (3-нитропропионовой кислоты) – селективного ингибитора II комплекса дыхательной цепи МХ – в условиях экспериментальной модели БХ вызывало дегенерацию нейронов стриатума, подобную таковой в условиях БХ [60, 61]. Кроме того, было показано, что МХ лимфоцитов пациентов с БХ характеризуются снижением потенциала на мембранах данных органелл; величина такой деполяризации коррелирует с количеством САG-повторов ДНК [62], а также с повышенной чувствительностью МХ к ионам Ca^{2+} и ингибиторам дыхательной цепи [63]. Предполагается, что мутантный ХТТ взаимодействует с транскрипционными механизмами генов, кодирующих белки МХ [64]. В частности, было продемонстрировано подавление мутантным ХТТ экспрессии протеина PGC-1 α – одного из транскрипционных коактиваторов, которые регулируют экспрессию ряда белков в МХ [65]. Кроме того, по-видимому, «нормальный» ХТТ играет определенную роль в защите нейронов от апоптоза, поскольку он блокирует каспазу-9 и взаимодействует с апоптосомальным комплексом. Это в конечном итоге препятствует высвобождению цитохрома с из МХ [66]. Поскольку в особо уязвимых нейронных популяциях мозга пациентов, страдающих БХ, и животных с мутациями ХТТ отмечаются активированные каспазы-9 и -3, следует предполагать, что антиапоптотическая функция ХТТ достаточно значительна [67].

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что основой патологического процесса при БХ являются тесно взаимосвязанные транскрипционная дизрегуляция и дисфункция МХ [46].

БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ (БАС, AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS, ALS, БОЛЕЗНЬ ШАРКО, БОЛЕЗНЬ ЛУ ГЕРИГА – LOU GHRIG'S DISEASE)

БАС – медленно прогрессирующее смертельное нейродегенеративное заболевание, при котором поражаются церебральные и спинальные нейроны, наиболее непосредственно вовлеченные в моторный контроль (клетки моторной коры головного мозга, мотонейроны, локализованные в вентральных рогах спинного мозга и ядрах черепномозговых нервов). Это приводит к параличам и атрофии мышц [68]. Впервые симптомы БАС были описаны в 1869 г. Шарко. Ранние признаки заболевания проявляются в виде подергивания, судорог, онемения мышц, слабости в конечностях, затруднений речи. Подобные симптомы могут быть связаны со многими патологиями; поэтому диагностика БАС затруднена до тех пор, пока болезнь не развивается до стадии мышечной атрофии. Частота встречаемости БАС составляет приблизительно четыре–семь случаев на 100 000 человек [69]. Смерть пациентов, страдающих БАС, наступает в течение трех–пяти лет, в очень редких случаях – спустя восемь лет от начала заболевания [70]. Наибольшая частота заболеваний БАС отмечается у людей в возрасте 40–58 лет [70]. Различают спорадическую и наследственную (~10 % случаев) формы БАС [68]. В настоящее время БАС определяют как мультигенное заболевание, имеющее комплексную этиологию. Представления о причинах развития данного заболевания пока по-прежнему остаются весьма ограниченными. Принято полагать, что спорадические случаи БАС (сБАС) являются результатом взаимодействия генетических и средовых факторов [70]. Большинство случаев семейной (фамильной) формы БАС (фБАС) являются результатом аутосомального, обычно доминантного, реже – рецессивного паттерна наследования. Установлены некоторые из мутантных генов, имеющих отношение к данной патологии. В частности, это ген, кодирующий Cu, Zn-супероксиддисмутазу – СОД1 (у 10–20 % аутосомально-доминантных пациентов, страдаю-

щих фБАС, активность СОД1 снижена) [69, 71]. По-видимому, немаловажным моментом, связанным с развитием БАС, является то обстоятельство, что СОД1 составляет приблизительно 1 % всех белков мозга [72]. Результаты ряда исследований показали, что у нокаутированных по гену СОД1 мышей спонтанные моторные нарушения не наблюдаются. В то же время у трансгенных мышей с мутантным геном, кодирующим СОД1, отмечали развитие параличей [73]. Поскольку большинство пациентов с фБАС и мутациями СОД1 относятся к гетерозиготным (т. е. они имеют один нормальный аллель), можно предполагать, что развитие заболевания связано с чем-то большим, чем просто утрата активности дисмутазы *per se* [71]. Кроме упомянутой мутации гена, ответственного за синтез СОД1, при фБАС и сБАС в равной степени встречаются мутации гена, кодирующего белок TDP-43 (TAR DNA-binding protein). Это протеин с молекулярной массой 43 кДа, который, как полагают, связан с регуляцией транскрипции ДНК и РНК; он образует характерные внутриклеточные включения в проксимальных участках аксонов и сомах поражаемых нейронов [74].

Патогенетическая картина развития БАС определяется развитием целого ряда патологических клеточных процессов – дисфункции МХ, глутаматергической эксцитотоксичности, пролиферации нейроглии (нейровоспаления), апоптоза, агрегации белков, аутофагии, аномального аксонного транспорта, окислительного стресса [70, 75].

Предполагается, что именно относительно большой размер моторных нейронов (длина их аксонов у человека может достигать и даже превышать 1 м) по сравнению с таковым других клеток тела и нейронов других типов и, соответственно, их высокие энергетические потребности обуславливают существенно более высокую уязвимость мотонейронов по отношению к повреждениям МХ [72]. Факт вовлечения МХ в развитие окислительного стресса при БАС не вызывает сомнений. МХ, являясь главным источником генерации ROS в случае эксцитотоксического повреждения клеток, со снижением активности I и III комплексов дыхательной цепи резко увеличивают продукцию ROS [70]. Природа окислительного стресса при БАС не установлена. Окислительный стресс в данных случаях может являться результатом нарушения метаболизма ROS либо следствием развития нейровоспалительного процесса [70]. Установлено, что в условиях БАС МХ претерпевают на фоне окислительного стресса существенные морфологи-

ческие изменения. Размеры этих органелл уменьшаются, а кристы и мембраны разрушаются [76]. Такого рода структурные изменения отмечаются в some и проксимальных участках аксонов моторных нейронов пациентов, страдающих сБАС [76]. Сходная морфологическая картина наблюдается не только в мотонейронах, но и в клетках кишечника, мышцах и лимфоцитах таких пациентов [77–79]. У мышей с мутациями СОД1 *G93A* [80] и *G37R* [81] отмечали наличие в клетках характерных мембранных вакуолей, возникающих при дегенерации МХ. Интересен тот факт, что МХ с аномальной морфологией появляются в первую очередь дистально, в области нервно-мышечных контактов [82]; это способствует дегенерации дистальных участков моторных аксонов и последующей денервации мышц. Результаты изучения транспорта МХ в моторных нейронах на фоне мутации СОД1 показали, что антероградный и ретроградный транспорт данных органелл в таких условиях существенно нарушается [75]. Направление транспорта МХ, по-видимому, тесно коррелирует с биоэнергетическим статусом этих органелл. МХ с нормальным трансмембранным потенциалом стремятся к периферии (антероградный транспорт), в то время как снижение трансмембранного потенциала обуславливает интенсификацию ретроградного транспорта соответствующих МХ [83]. Аномальная аккумуляция мутантной СОД1 на наружной мембране либо внутри МХ способствует повреждению таких органелл, что может приводить к последующим существенным метаболическим нарушениям. Кроме того, по-видимому, агрегаты мутантной СОД1 и других протеинов в аксонах могут механически препятствовать транспорту МХ по аксонам и/или разрушать цитоскелет нейронов, таким образом препятствуя нормальному перемещению этих органелл [75]. Обнаружены свидетельства того, что преимущественное накопление мутантной СОД1 внутри МХ предшествует вакуолизации последних. Таким образом, есть веские основания полагать, что транслокация СОД1 является одним из иницирующих моментов развития нейродегенерации при БАС [84]. Одновременно было отмечено, что мутантная СОД1 взаимодействует в МХ нейронов спинного мозга с апоптотическим белком Bcl-2 [85]. Количество Bcl-2 в МХ нейронов, локализованных в поврежденных регионах ЦНС, существенно снижено, а сам Bcl-2 активно секвестрируется в цитозоль [86].

Рядом авторов были отмечены аномалии дыхательной цепи МХ (падение активности I комплекса и ЦОКС) на фоне сниженного содержания мито-

хондриальной ДНК с многочисленными делециями в биоптатах мышц [87, 88] и кишечника [77, 89] пациентов с сБАС. В клеточных гибридах (цибридах) БАС Свердлов и соавт. [90] также наблюдали уменьшение активности I комплекса и тенденцию к снижению активности III и IV комплексов. Кроме того, в мышцах пациентов со сБАС были выявлены низкие концентрации Mn-СОД [8]. Поскольку Mn-СОД принимает участие в детоксикации ROS, снижение концентрации этого фермента может способствовать интенсификации оксидативного стресса. Очевидно, метаболические нарушения, связанные с МХ, не позволяют нейронам поддерживать должный трансмембранный потенциал, что приводит к открыванию потенциалзависимых каналов глутаматных NMDA-рецепторов и избыточному входу Ca^{2+} внутрь клеток.

Следует отметить, что решение проблемы БАС до настоящего времени осложняется тем обстоятельством, что указанное заболевание характеризуется высокой клинической и генетической гетерогенностью, а патогенез БАС является комплексным. Все это требует дальнейших детальных исследований данной проблемы.

АТАКСИЯ ФРИДРЕЙХА (БОЛЕЗНЬ ФРИДРЕЙХА, БФ)

БФ является наиболее частой формой наследственных атаксий. Симптомы БФ впервые были описаны Фридрейхом в 1863 г. В настоящее время распространенность БФ составляет порядка двух–семи случаев на 100 000 населения. БФ представляет собой тяжелое нейродегенеративное заболевание. Оно наиболее часто начинается в конце первого – начале второго десятилетия жизни и проявляется в прогрессирующих нарушениях двигательных функций, что приводит к инвалидизации пациента уже через пять–семь лет от момента появления первых симптомов заболевания [91]. Продолжительность болезни составляет в среднем не более 15–20 лет; наиболее частой непосредственной причиной смерти является кардиальная патология.

БФ проявляется как сочетание характерных неврологических и экстраневральных нарушений [91, 92]. Наличие своеобразной комбинации симптомов и мультиорганность поражений при БФ позволили предположить, что это заболевание относится к категории митохондриальных болезней. БФ рассматривается как особая разновидность подобных

болезней, обусловленная повреждением ядерного генома. Первые симптомы БФ обычно появляются на первом-втором десятилетии жизни, однако упомянутые проявления могут отмечаться и на третьем, и на четвертом десятилетии. Патоморфологически БФ характеризуется гибелью афферентных волокон дорсальных корешков спинного мозга и периферических нервов, а также комбинированной дегенерацией чувствительных ганглиев, дорсальных и латеральных канатиков спинного мозга, изменениями в пирамидном и спинно-мозжечковых трактах [91, 93], в продолговатом мозгу, мозжечке и структурах моста [94]. БФ проявляется в виде атаксии при ходьбе, а также нарушений почерка, дизартрии, слабости в ногах, нарушений или потери слуха. У пациентов с БФ нарушается глубокая чувствительность, постепенно нарастает мышечная атрофия, на начальных этапах более выраженная у мышц нижних конечностей, но с течением болезни захватывающая и верхние конечности. Кроме того, при БФ отмечают атрофию зрительных нервов, катаракту, нарушения функций тазовых органов, развитие деменции. У пациентов с БФ развиваются эндокринные нарушения (сахарный диабет, гипогонадизм, дисфункция яичников), возникают кардиомиопатии, характерные скелетные деформации (искривление позвоночника – кифосколиоз, «стопа Фридрейха»).

Ген, мутации которого связаны с развитием БФ, был картирован в центромерной области 9-й хромосомы в локусе *9q13 - q21* [95]. Упомянутый ген кодирует митохондриальный белок фратаксин (FXN), участвующий в энергетическом метаболизме клетки (он регулирует обмен железа). FXN имеет молекулярную массу 18 кДа и состоит из 210 аминокислотных остатков [94, 96]. В норме в одном из участков гена FXN, в первом интроне [96], содержится от семи до 22 тандемных повторов гуанин-аденин-аденин (ГАА). При БФ обе копии гена характеризуются экспансией (патологическим увеличением числа копий) ГАА-повторов с количеством копий таких триплетов от 120 до 1700 и более [97]. Аномальное удлинение данного участка ДНК нарушает созревание первичного транскрипта, препятствует вырезанию интрона из молекулы зрелой мРНК, а это приводит к соответствующему снижению или полному блокированию трансляции с недостаточностью/отсутствием в тканях нормального белка FXN. Гиперэкспансия ГАА-повторов влечет за собой конформационные изменения мутировавшего участка ДНК, угнетая экспрессию упомянутого гена и также при-

водя к дефекту синтеза FXN [94]. При БФ относительное содержание мРНК FXN повышается с 4 до 29 % [95]. 96 % пациентов с БФ являются гомозиготными по ГАА-триплету, остальные 4 % больных – гетерозиготными по ГАА-повторам [95] и имеют точечную мутацию в другом аллеле [98]. У пациентов с БФ выявляются точечные миссенс-мутации (мутации с изменением кодона) *G130V*. Это наиболее часто встречаемая точечная мутация гена *fxn*. Другие разновидности точечных мутаций (в частности, *L106S*, *D122Y*, *R165C*, *L182F*) наблюдаются в единичных случаях [94]. Мутация первого интрона гена, кодирующего FXN, приводит к уменьшению уровня мРНК FXN и обуславливает снижение общего содержания данного белка, что коррелирует с представленностью ГАА-повторов в меньшем аллеле [95]. Выявление сложных взаимоотношений характера генетического дефекта и особенностей клинической картины БФ показало, что спектр клинических проявлений указанной патологии может быть достаточно широк. С учетом времени начала манифестации болезни, степени тяжести ее проявлений, механизма реализации патологического эффекта выделяют порядка шести клинических вариантов БФ [92].

Поскольку большинство пациентов с БФ имеют хотя бы один аллель со значительной выраженностью экспансий ГАА-повторов, БФ относят к специфической клинической группе. К последней (так называемым Repeat Expansion Diseases) относят приблизительно 20 генетических заболеваний [93]. В этой группе заболеваний патология определяется последовательностями наследуемых аллелей с количеством повторов выше некоего критического порога (в случае БФ – свыше 90 повторов).

Продукт экспрессии гена *fxn* – белок FXN – широко распространен в волокнах спинномозговых корешков, зернистом слое мозжечка и, кроме того, в сердце, поджелудочной и вилочковой железах, буром жире, мышцах и кишечнике. Хотя FXN кодируется ядерным геномом, его основная функция реализуется в МХ, где он вовлекается в биосинтез Fe-S-кластеров (ISCs) [98] и простетических групп различных энзимов, обеспечивающих энергетический метаболизм и метаболизм (детоксикацию) железа, синтез пуринов и репарацию ДНК. Все клетки тканей с высокой степенью экспрессии FXN характеризуются большим количеством МХ [99].

При БФ накопление железа в МХ связано с высокой активностью окислительных процессов внутри упомянутых органелл. С повышением содержания

железа в МХ более чем в 10 раз общий уровень железа в клетках организма остаётся в пределах нормальных значений, а содержание железа в цитозоле этих клеток снижается. Перераспределение железа внутри клеточных компартментов приводит к активации генов, кодирующих ферменты метаболизма и транспорта железа – ферроксидазу и пермеазу; таким образом, дисбаланс внутриклеточного железа усугубляется ещё больше. Высокая концентрация железа в МХ обуславливает увеличение количества свободных радикалов (как результат реакции Фентона – продукции гидроксил-радикалов, $\text{OH}\cdot$, катализируемой двухвалентным железом). Они оказывают повреждающее действие на процессы окислительного фосфорилирования [96]. Другая гипотеза, касающаяся патогенеза БФ, базируется на представлениях о непосредственном участии FXN в энергетическом метаболизме МХ, прежде всего в окислительном фосфорилировании [96]. В эксперименте на линии дрожжевых клеток с дефицитом FXN (*Dуfx1*, *yeast frataxin homologue 1*) было показано, что число фрагментированных МХ увеличивалось, причем в клетках с *Dуfx1* окислительный стресс сопровождался полной фрагментацией МХ [100]. Вместе с тем, было установлено, что генетически контролируемое подавление деления МХ в упомянутых клетках способствовало повышению их резистентности к такому стрессу.

Ротиг и соавт. [98] выявили селективный дефицит активности I, II и IV комплексов в дыхательной цепи МХ, биоптатов сердца пациентов с БФ. В то же время подобные нарушения функции МХ не были зафиксированы в мышцах, фибробластах или лимфоцитах тех же пациентов с БФ. Аналогичный дефект I, II и III комплексов дыхательной цепи МХ был также обнаружен Бредли и соавт. [101].

СИНДРОМ ЛЕЯ (СЛ, LEIGH'S SYNDROME, ПОДОСТРАЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩАЯ ЭНЦЕФАЛОМИОПАТИЯ, МХ-ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ)

СЛ относится к числу наиболее распространенных митохондриальных заболеваний в педиатрической практике. При накоплении мутантной митохондриальной ДНК >90 % случаев СЛ составляют один из вариантов синдрома NARP (*neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa, and ptosis*) в крайней степени его проявления. В 1951 г. Лей впервые описал нейродегенеративное заболевание (синдром был

назван его именем), при котором смерть у детей наступала на фоне специфических поражений таламуса и ствола мозга [102]. Кроме того, *post mortem* отмечалась двухсторонняя дегенерация базальных ганглиев [103]. СЛ сопряжен с демиелинизацией, сосудистой пролиферацией и глиозом. Чаще всего СЛ проявляется уже на первом году жизни ребенка; клинические особенности и длительность заболевания могут существенно варьировать. Помимо вышеупомянутых проявлений, симптоматика СЛ включает в себя задержку моторного и/или интеллектуального развития, наличие аномального дыхательного ритма, нистагм, офтальмопарез, зрительную атрофию, атаксию и дистонию [102]. Обычно смерть наступает в течение двух лет от начала заболевания, причем более медленная динамика развития СЛ не считается типичной для данного заболевания. СЛ встречается в одном из 40 000 случаев живорождения [104]. В клинической практике было отмечено несколько случаев развития СЛ у людей зрелого возраста (СЛ взрослых людей).

Ранее полагалось, что развитие СЛ связано с нарушениями метаболизма тиамина. В настоящее время установлено, что данная форма патологии определяется исключительно дефицитом продукции АТФ в МХ [102]. При СЛ МХ пораженных тканей в большом количестве содержат в себе мутантную ДНК; меньшее содержание такой ДНК коррелирует с более мягким фенотипом заболевания. Первоначально СЛ оценивали как аутосомальное рецессивное генетическое заболевание. Оказалось, однако, что наследование может быть либо аутосомальным, рецессивным и сцепленным с X-хромосомой, либо связанным с ядерным геномом и геномом МХ [102]. Генетическая гетерогенность СЛ подтверждалась тем, что генетические и функциональные дефекты были идентифицированы в нескольких белковых комплексах МХ, связанных с энергопродукцией. В числе их были отмечены пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК), I, II, IV комплексы дыхательной цепи МХ и кодируемая геномом МХ субъединица 6 АТФазы (V комплекс дыхательной цепи МХ) [105].

Специфические мутации в геноме, связанные с развитием СЛ, идентифицированы прежде всего в митохондриальной ДНК. Наиболее обычными из них являются мутации T→G и T→C в нуклеотиде 8993 в гене субъединицы 6 АТФазы [102]. Как и при других разновидностях мутаций ДНК МХ, специфичность клинической манифестации СЛ у пациентов существенно варьирует в зависимости от

долевого задействования мутантной ДНК (гетероплазмии) в различных тканях. Предполагается, что у пациентов с СЛ значительную часть мутаций составляют мутации Т8993G. При СЛ А→G-мутация в нуклеотиде 8344, Т→С-мутация в нуклеотиде 9176 гена субъединицы 6 АТФазы либо делеции ДНК МХ также составляют значительную часть генных изменений в пораженных тканях. Мутации ДНК МХ или изменения субъединиц ПДК встречаются приблизительно у одной трети пациентов с СЛ. У большинства пациентов с нарушениями активности ПДК дефект отмечается в каталитической субъединице E1 α , связанной с X-хромосомным наследованием (это обуславливает более высокий риск наследования упомянутого дефекта у мужчин) [102]. Были установлены специфические дефекты в белке Surfeit-1 (ген *surf-1*), которые определяют нарушения активности цитохромоксидазы [106]. Наблюдались также мутации гена субъединицы НАД-Н-убихинон-оксиредуктазы (*NDUFS1*, *NDUFS2*, *NDUFS8*; молекулярная масса упомянутого фермента 23 кДа), что определяет нарушения функции I комплекса дыхательной цепи МХ [103, 106–108]. В частности, к числу относительно редких мутаций, связанных с функцией I комплекса, была отнесена мутация гена, определяющего синтез NDUFA12 (гомозиготная с.178С→Т мутация). Остергаард и соавт. [109] установили, что в условиях полного отсутствия белка NDUFA12 у новорожденной, страдающей СЛ, I комплекс дыхательной цепи МХ проявлял нормальную активность, но при биохимических исследованиях выделялся в явно сниженных количествах. Это позволяет предполагать, что NDUFA12 играет роль стабилизатора упомянутого комплекса либо какой-либо его составной части.

Таким образом, очевидно, что развитие СЛ опосредуется мутациями ДНК МХ, определяющими нарушения функций ферментных комплексов дыхательной цепи МХ. Упомянутый факт подчеркивает важную роль первичной митохондриальной недостаточности в механизмах развития СЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрение перечисленных выше форм патологии нервной системы позволяет заключить, что генетические мутации обуславливают лишь не-

большую долю клинических случаев таких нейродегенеративных заболеваний, как БП, БА и БАС (связанные со *вторичной* митохондриальной недостаточностью), однако составляют основу возникновения СЛ и БФ – *первичных* (наследственных) патологий МХ. Как уже упоминалось выше, среди основных патологических феноменов, наблюдаемых при нейродегенерации, выделяют блокирование мутантными белками транспорта в МХ митохондриальных белков, кодируемых ядерным геномом, нарушения функционирования дыхательной цепи МХ (что опосредует падение интенсивности синтеза АТФ), гиперпродукцию ROS и митохондриальную дисфункцию. Все эти факторы способны оказывать повреждающее воздействие на нейроны [110]. Идентифицированные на сегодняшний день факты не позволяют сформировать целостные представления о механизмах нейродегенерации, которые, без сомнения, связаны с дисфункцией МХ. В то же время накопленная информация заставляет поставить целый ряд вопросов, решение которых способно оказать существенное влияние на разработку терапии нейродегенеративных заболеваний. К таким вопросам относятся следующие. Чем вызваны повреждения специфических популяций нейронов при БП, БА, БАС, БХ и БФ? Являются ли нарушения функций МХ *первичным* событием, определяющим повреждения популяций нейронов, либо это следствие развития патологии при *вторичной* митохондриальной недостаточности? Каким именно образом происходит взаимодействие мутантных белков с белками дыхательной цепи МХ? Каковы патологические механизмы развития наследственных и спорадических форм нейродегенеративных заболеваний? Предполагается ли наличие у нейродегенеративных заболеваний единого механизма возникновения либо при этом в развитие каждой из форм упомянутой патологии вовлекаются множественные патогенетические пути?

Ответы на поставленные вопросы могут помочь разработать основы патогенетической терапии нейродегенеративных заболеваний.

Автор выражает глубокую благодарность зав. отделом по изучению гипоксических состояний Института физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины д-ру мед. наук проф. И. Н. Маньковской за поддержку при подготовке настоящей статьи.

С. Е. Колесникова¹

МИТОХОНДРІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

¹ Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ (Україна).

Резюме

Представлено огляд даних сучасних досліджень, які дозволяють узагальнити накопичені уявлення про молекулярні механізми розвитку низки нейродегенеративних захворювань та про роль розладів цих механізмів у патогенезі порушень, безпосередньо пов'язаних з мітохондріальною функцією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. М. И. Шадрин, П. А. Сломинский, “Значение митохондриальной дисфункции и окислительных повреждений в молекулярной патологии болезни Паркинсона”, *Молекуляр. биология*, **42**, 809-819 (2008).
2. J.-L. Yang, L. Weissman, V. Bohr, and M. P. Mattson, “Mitochondrial DNA damage and repair in neurodegenerative disorders,” *DNA Repair*, **7**, 1110-1120 (2008).
3. С. Н. Иллариошкин, “Первичная и вторичная митохондриальная недостаточность в неврологии и подходы к ее коррекции”, *Consilium Med.*, **9**, 105-106 (2007).
4. A. V. Knott and E. Bossy-Wetzl, “Impairing the mitochondrial fission and fusion balance: a new mechanism of neurodegeneration,” *Ann. New York Acad. Sci.*, **1147**, 283-292 (2008).
5. P. I. Moreira, X. Zhu, X. Wang, et al., “Mitochondria: A therapeutic target in neurodegeneration,” *Biochim. Biophys. Acta*, **1802**, 212-220 (2010).
6. A. Eckert, K. Schmitt, and J. Gotz, “Mitochondrial dysfunction – the beginning of the end in Alzheimer’s disease? Separate and synergistic models of tau and amyloid- β toxicity,” *Alzheimer’s Res. Ther.*, **3**, 15 (2011).
7. H. Chen, M. Vermulst, Y. E. Wang, et al., “Mitochondrial fusion is required for mtDNA stability in skeletal muscle and tolerance of mtDNA mutation,” *Cell*, **141**, 280-289 (2010).
8. T. Ono, K. Isobe, K. Nakada, and J. I. Hayashi, “Human cells are protected from mitochondrial dysfunction by complementation of DNA products in fused mitochondria,” *Nat. Gen.*, **28**, 272-275 (2001).
9. G. Attardi and G. Schatz, “Biogenesis of mitochondria,” *Annu. Rev. Cell Biol.*, **4**, 289-333 (1988).
10. M. Westerlund, B. Hoffer, and L. Olson, “Parkinson’s disease: Exit toxins, enter genetics,” *Prog. Neurobiol.*, **90**, 16-156 (2010).
11. Г. Н. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева и др., *Болезнь Паркинсона*, Медицина, Москва (2002).
12. L. R. Feng and K. A. Maguire-Zeiss, “Gene therapy in Parkinson’s disease: rationale and current status,” *CNS Drugs*, **24**, 177-192 (2010).
13. H. Braak, E. Ghebremedhin, U. Rub, et al., “Stages at the pathology in the development of Parkinson’s disease-related pathology,” *Cell Tissue Res.*, **318**, 121-134 (2004).
14. A. Bender, K. J. Krishnan, C. M. Morris, et al., “High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease,” *Nat. Gen.*, **38**, 515-517 (2006).
15. B. Thomas and M. F. Beal, “Parkinson’s disease,” *Human Mol. Gen.*, **16**, R183-R194 (2007).

16. M. I. Ekstrand, M. Terzioglu, M. P. Dunne, et al., “Progressive parkinsonism in mice with respiratory-chain-deficient dopamine neurons,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 1325-1330 (2007).
17. L. Devi, V. Raghavendran, B. M. Prabhu, et al., “Mitochondrial import and accumulation of alpha-synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain,” *J. Biol. Chem.*, **283**, 9089-9100 (2008).
18. Y. Kuroda, T. Mitsui, M. Kunishige, et al., “Parkin enhances mitochondrial biogenesis in proliferating cells,” *Human Mol. Gen.*, **15**, 883-895 (2006).
19. J. M. Savitt, V. L. Dawson, and T. M. Dawson, “Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine,” *J. Clin. Invest.*, **116**, 174-1754 (2006).
20. A. Wood-Kaczmar, S. Gandhi, Z. Yao, et al., “PINK1 is necessary for long term survival and mitochondrial function in human dopaminergic neurons,” *PLoS One*, **3**, e2455 (2008).
21. C. A. Gautier, T. Kitada, and J. Shen, “Loss of PINK1 causes mitochondrial functional defects and increased sensitivity to oxidative stress,” *PNAS*, **105**, 11364-11369 (2008).
22. C. Wang, R. Lu, X. Ouyang, et al., “Drosophila overexpressing parkin R275W mutant exhibits dopaminergic neuron degeneration and mitochondrial abnormalities,” *J. Neurosci.*, **27**, 8563-8570 (2007).
23. H. Deng, M. W. Dodson, H. Huang, and M. Guo, “The Parkinson’s disease genes pink1 and parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in Drosophila,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 14503-14508 (2008).
24. A. C. Poole, R. E. Thomas, L. A. Andrews, et al., “The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial morphology,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 1638-1643 (2008).
25. H. Chen and D. C. Chan, “Mitochondrial dynamics – fusion, fission, movement and mitofagy – in neurodegenerative diseases,” *Human Mol. Gen.*, **18**, R169-R176 (2009).
26. B. L. Tang, “Neuronal protein trafficking associated with Alzheimer disease,” *Cell Adhes. Migrat.*, **3**, 118-128 (2009).
27. C. P. Ferri, M. Prince, C. Brayne, et al., “Alzheimer’s disease international. global prevalence of dementia: a Delphi consensus study,” *Lancet*, **366**, 2112-2117 (2005).
28. K. Hirai, G. Aliev, A. Nunomura, et al., “Mitochondrial abnormalities in Alzheimer’s disease,” *J. Neurosci.*, **21**, 3017-3023 (2001).
29. M. Manczak, T. S. Anekonda, E. Henson, et al., “Mitochondria are a direct site of A beta accumulation in Alzheimer’s disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression,” *Human Mol. Gen.*, **15**, 1437-1449 (2006).
30. Y. Zhang, R. McLaughlin, C. Goodyear, and A. LeBlanc, “Selective cytotoxicity of intracellular amyloid- β peptide 1-42 through p53 and Bax in cultured primary human neurons,” *J. Cell Biol.*, **156**, 519-529 (2002).
31. W. Kim and M. H. Hecht, “Sequence determinants of enhanced amyloidogenicity of Alzheimer A β 42 peptide relative to A β 40,” *J. Biol. Chem.*, **280**, 35069-35076 (2005).
32. J. W. Lustbader, M. Cirilli, C. Lin, et al., “ABAD directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer’s disease,” *Science*, **304**, 448-452 (2004).
33. P. F. Pavlov, C. Hansson Petersen, E. Glaser, and M. Ancarkrona, “Mitochondrial accumulation of APP and Abeta: significance for Alzheimer’s disease pathogenesis,” *J. Cell. Mol. Med.*, **13**, 4137-4145 (2009).
34. C. Czech, G. Tremp, and L. Pradier, “Presenilins and

- Alzheimer's disease: biological functions and pathogenic mechanism," *Prog. Neurobiol.*, **60**, 363-384 (2000).
35. A. Kowalska, "A β precursor protein gene mutations responsible for early-onset autosomal dominant Alzheimer's disease," *Folia Neuropathol.*, **41**, 35-40 (2003).
 36. K. Duff, C. Eckman, C. Zehr, et al., "Increased amyloid- β (42) in brains of mice expressing mutant presenilin 1," *Nature*, **383**, 710-713 (1996).
 37. M. Citron, D. Westaway, W. Xia, et al., "Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice," *Nat. Med.*, **3**, 67-72 (1997).
 38. M. Corral-Debrinski, T. Horton, M. T. Lott, et al., "Marked changes in mitochondrial DNA deletion levels in Alzheimer's brain," *Genomics*, **23**, 471-476 (1994).
 39. X. Wang, B. Su, H. G. Lee, et al., "Impaired balance of mitochondrial fission and fusion in Alzheimer's disease," *J. Neurosci.*, **29**, 9090-9103 (2009).
 40. X. Wang, B. Su, S. L. Siedlak, et al., "Amyloid-beta overproduction causes abnormal mitochondrial dynamics via differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 19318-19323 (2008).
 41. W. D. Parker, Jr., C. M. Filley, and J. K. Parks, "Cytochrome oxidase deficiency in Alzheimer's disease," *Neurology*, **40**, 1302-1303 (1990).
 42. G. E. Gibson, K. F. Sheu, and J. P. Blass, "Abnormalities of mitochondrial enzymes in Alzheimer disease," *J. Neural Transm.*, **105**, 855-870 (1998).
 43. J. P. Blass, "Cerebrometabolic abnormalities in Alzheimer's disease," *Neurol. Res.*, **25**, 556-566 (2003).
 44. S. J. Kish, C. Bergeron, A. Rajput, et al., "Brain cytochrome oxidase in Alzheimer's disease," *J. Neurochem.*, **59**, 776-779 (1992).
 45. S. M. Cardoso, M. T. Proenca, S. Santos, et al., "Cytochrome c oxidase is decreased in Alzheimer's disease platelets," *Neurobiol. Aging*, **25**, 105-110 (2004).
 46. R. A. Quintanilla and G. V. W. Johnson, "Role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of huntington's disease," *Brain Res. Bull.*, **80**, 242-247 (2009).
 47. E. Bonilla, "Huntington disease. A review," *Invest. Clin.*, **41**, 117-141 (2000).
 48. E. Perez-Navarro, J. M. Canals, S. Gines, and J. Alberch, "Cellular and molecular mechanisms involved in the selective vulnerability of striatal projection neurons in Huntington disease," *Histol. Histopathol.*, **21**, 1217-1232 (2006).
 49. M. DiFiglia, E. Sapp, K. O. Chase, et al., "Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neuritis in brain," *Science*, **277**, 1990-1993 (1997).
 50. V. Macdonald and G. Halliday, "Pyramidal cell loss in motor cortices in Huntington's disease," *Neurobiol. Dis.*, **10**, 378-386 (2002).
 51. S. H. Li and X. J. Li, "Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease," *Trends Gen.*, **20**, 146-154 (2004).
 52. T. Ashizawa, L. J. Wong, C. S. Richards, et al., "CAG repeat size and clinical presentation in Huntington's disease," *Neurology*, **44**, 1137-1143 (1997).
 53. R. H. Myers, J. P. Vonsattel, T. J. Stevens, et al., "Clinical and neuropathologic assessment of severity of Huntington's disease," *Neurology*, **38**, 341-347 (1988).
 54. G. B. Landwehrmeyer, D. G. Standaert, C. M. Testa, et al., "NMDA receptor subunit mRNA expression by projection neurons and interneurons in rat striatum," *J. Neurosci.*, **15**, 5297-5307 (1995).
 55. B. G. Jenkins, W. J. Koroshetz, M. F. Beal, and B. R. Rosen, "Evidence for impairment of energy metabolism *in vivo* in Huntington's disease using localized ^1H NMR spectroscopy," *Neurology*, **43**, 2689-2695 (1993).
 56. R. Lodi, A. H. Schapira, D. Manners, et al., "Abnormal *in vivo* skeletal muscle energy metabolism in Huntington's disease and dentatorubropallidolucyian atrophy," *Ann. Neurol.*, **48**, 72-76 (2000).
 57. M. Gu, M. T. Gash, V. M. Mann, et al., "Mitochondrial defect in Huntington's disease caudate nucleus," *Ann. Neurol.*, **39**, 385-389 (1996).
 58. S. J. Tabrizi, M. W. Cleeter, J. Xuereb, et al., "Biochemical abnormalities and excitotoxicity in Huntington's disease brain," *Ann. Neurol.*, **45**, 25-32 (1999).
 59. A. H. Schapira, "Mitochondrial involvement in Parkinson's disease, Huntington's disease, hereditary spastic paraplegia and Friedreich's ataxia," *Biochim. Biophys. Acta*, **1410**, 159-170 (1999).
 60. M. F. Beal, E. Brouillett, B. G. Jenkins, et al., "Neurochemical and histological characterization of striatal excitotoxic lesions produced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid," *J. Neurosci.*, **13**, 4181-4192 (1993).
 61. E. Brouillett, P. Hantraye, R. J. Ferrante, et al., "Chronic mitochondrial energy impairment produces selective striatal degeneration and abnormal choreiform movements in primates," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 7105-7109 (1995).
 62. A. Sawa, G. W. Wiegand, J. Cooper, et al., "Increased apoptosis of Huntington's disease lymphoblasts associated with repeat length-dependent mitochondrial depolarization," *Nat. Med.*, **5**, 1194-1198 (1999).
 63. A. V. Panov, C. A. Gutekunst, B. R. Leavitt, et al., "Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines," *Nat. Neurosci.*, **5**, 731-736 (2002).
 64. R. Luthi-Carter, A. Strand, N. L. Peters, et al., "Decreased expression of striatal signaling genes in a mouse model of Huntington's disease," *Human Mol. Gen.*, **9**, 1259-1271 (2000).
 65. L. Cui, H. Jeong, F. Borovecki, et al., "Transcriptional repression of PGC-1 α by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration," *Cell*, **127**, 59-69 (2006).
 66. D. Rigamonti, S. Sipione, D. Goffredo, et al., "Huntingtin's neuroprotective activity occurs via inhibition of procaspase-9 processing," *J. Biol. Chem.*, **276**, 14545-14548 (2001).
 67. T. Kiechle, A. Dedeoglu, J. Kibulis, et al., "Cytochrome c and caspase-9 expression in Huntington's disease," *Neuromol. Med.*, **1**, 183-195 (2002).
 68. R. E. P. Sica, A. F. De Nicola, M. C. Gonzalez Deniselle, et al., "Sporadic amyotrophic lateral sclerosis," *Arq. Neuropsiquat.*, **69**, 699-706 (2011).
 69. M. Katsuno, F. Tanaki, and G. Sobue, "Perspectives on molecular targeted therapies and clinical trials for neurodegenerative diseases," *J. Neurol., Neurosurg., Psychiat.*, **83**, 329-335 (2012).
 70. B. J. Carter, P. Anklesaria, S. Choi, and J. F. Engelhardt, "Redox modifier genes and pathways in amyotrophic lateral sclerosis," *Antioxidants Redox Signal.*, **11**, 1569-1586 (2009).
 71. S. Cluskey and D. B. Ramsden, "Mechanisms of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis," *J. Clin. Pathol.: Mol. Pathol.*, **54**, 386-392 (2001).
 72. P. J. Shaw and C. J. Eggert, "Molecular factors underlying selective vulnerability of motor neurons to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis," *J. Neurol.*, **247**, 17-27 (2000).
 73. A. G. Reaume, J. L. Elliott, E. K. Hoffmann, et al., "Motor

- neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced death after axonal injury,” *Nat. Gen.*, **13**, 43-47 (1996).
74. M. C. Kiernan, S. Vucic, B. C. Cheah, et al., “Amyotrophic lateral sclerosis,” *Lancet*, **377**, 942-955 (2011).
 75. J. Magrane and G. Manfredi, “Mitochondrial function, morphology, and axonal transport in amyotrophic lateral sclerosis,” *Antioxidants Redox Signal.*, **11**, 1615-1626 (2009).
 76. S. Sasaki and M. Iwata, “Mitochondrial alterations in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis,” *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **66**, 10-16 (2007).
 77. Y. Nakano, K. Hirayama, and K. Terao, “Hepatic ultrastructural changes and liver dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis,” *Arch. Neurol.*, **44**, 103-104 (1987).
 78. F. R. Weidemann, K. Winkler, A. V. Kuznetsov, et al., “Impairment of mitochondrial function in skeletal muscles of patients with amyotrophic lateral sclerosis,” *J. Neurol. Sci.*, **156**, 65-72 (1998).
 79. D. Curti, A. Malaspina, G. Facchetti, et al., “Amyotrophic lateral sclerosis: oxidative energy metabolism and calcium homeostasis in peripheral blood lymphocytes,” *Neurology*, **47**, 1060-1064 (1996).
 80. M. C. Dal Canto and M. E. Gurney, “Neuropathological changes in two lines of mice carrying transgene for mutant human Cu, Zn SOD, and in mice overexpressing wild type human SOD: a model of familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS),” *Brain Res.*, **676**, 25-40 (1995).
 81. P. C. Wong, C. A. Pardo, D. R. Borchelt, et al., “An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria,” *Neuron*, **14**, 1105-1116 (1995).
 82. T. W. Gould, R. R. Buss, S. Vinsant, et al., “Complete dissociation of motor neuron death from motor dysfunction by Bax deletion in a mouse model of ALS,” *J. Neurosci.*, **26**, 8774-8786 (2006).
 83. K. E. Miller and M. P. Sheetz, “Axonal mitochondrial transport and potential are correlated,” *J. Cell Sci.*, **117**, 2791-2804 (2004).
 84. D. Jaarsma, F. Rognoni, W. van Duijn, et al., “Cu, Zn superoxide dismutase (SOD1) accumulates in vacuolated mitochondria in transgenic mice expressing amyotrophic lateral sclerosis-linked mutations,” *Acta Neuropathol. Berl.*, **102**, 293-305 (2001).
 85. P. Pasinelli, M. E. Belford, N. Lennon, et al., “Amyotrophic lateral sclerosis-associated SOD1 mutant proteins bind and aggregate with Bcl-2 in spinal cord mitochondria,” *Neuron*, **43**, 19-30 (2004).
 86. L. J. Martin, “Neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis is apoptosis: possible contribution of programmed cell death mechanism,” *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **58**, 459-471 (1999).
 87. M. F. Beal, “Mitochondria and pathogenesis of ALS,” *Brain*, **123**, 1291-1292 (2000).
 88. S. Vielhaber, D. Kunz, K. Winkler, et al., “Mitochondrial DNA abnormalities in skeletal muscle of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis,” *Brain*, **123**, 1339-1348 (2000).
 89. Y. Masui, T. Mozai, and K. Kakehi, “Functional and morphometric study of the liver in motor neuron disease,” *J. Neurol.*, **232**, 15-19 (1985).
 90. R. H. Swerdlow, J. K. Parks, D. S. Cassarino, et al., “Mitochondria in sporadic amyotrophic lateral sclerosis,” *Exp. Neurol.*, **153**, 135-142 (1998).
 91. С. Н. Иллариошкин, М. В. Ершова, “Молекулярные основы болезни Фридрейха”, *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **2**, 61-67 (2003).
 92. М. В. Ершова, С. Н. Иллариошкин, “Применение идебенона для коррекции митохондриальной патологии при болезни Фридрейха”, *Consilium Med.*, **9**, 107 (2007).
 93. D. Kumari and K. Usdin, “Is Friedreich ataxia an epigenetic disorder?” *Clin. Epigen.*, **4**, No. 2, doi:10.1187/1868-7083-4-2 (2012).
 94. H. Puccio and M. Koenig, “Recent advances in the molecular pathogenesis of Friedreich ataxia,” *Human Mol. Gen.*, **9**, 887-892 (2000).
 95. V. Campuzano, L. Montermini, M. D. Molto, et al., “Friedreich’s ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat explanation,” *Science*, **271**, 1423-1427 (1996).
 96. F. Palau, “Friedreich’s ataxia and frataxin: molecular genetics, evolution and pathogenesis,” *Int. J. Mol. Med.*, **7**, 581-589 (2001).
 97. V. Campuzano, L. Montermini, Y. Lutz, et al., “Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and are associated with mitochondrial membranes,” *Human Mol. Gen.*, **6**, 1771-1780 (1997).
 98. A. Rotig, P. de Lonlay, D. Chretien, et al., “Aconitase and mitochondrial iron-sulfur protein deficiency in Friedreich ataxia,” *Nat. Gen.*, **17**, 215-217 (1997).
 99. H. Koutnikova, V. Campuzano, F. Foury, et al., “Studies of human, mouse and yeast homologues indicate a mitochondrial function of frataxin,” *Nat. Gen.*, **16**, 345-351 (1997).
 100. S. Lefevre, D. Sliwa, P. Rustin, et al., “Oxidative stress induces mitochondrial fragmentation in frataxin-deficient cells,” *Biochem. Biophys. Commun.*, **418**, 336-341 (2012).
 101. J. L. Bradley, J. C. Blake, S. Chamberlain, et al., “Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in Friedreich ataxia,” *Human Mol. Gen.*, **9**, 275-282 (2000).
 102. H.-H. M. Dahl, “Getting to the nucleus of mitochondrial disorders: identification of respiratory chain-enzymes genes causing Leigh syndrome,” *Am. J. Human Gen.*, **63**, 1594-1597 (1998).
 103. V. Procaccio and D. C. Wallace, “Late-onset Leigh syndrome in patients with mitochondrial complex I NDUFS8 mutations,” *Neurology*, **62**, 1899-1901 (2004).
 104. S. Rahman, R. B. Block, H. H. Dahl, et al., “Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities,” *Ann. Neurol.*, **39**, 343-351 (1996).
 105. S. DiMauro and D. C. De Vivo, “Genetic heterogeneity in Leigh syndrome,” *Ann. Neurol.*, **40**, 5-7 (1996).
 106. V. Tiranti, K. Hoernagel, R. Carrozzo, et al., “Mutations of SURF-1 in Leigh disease associated with cytochrome c oxidase deficiency,” *Am. J. Human Gen.*, **63**, 1609-1621 (1998).
 107. J. Loeffen, J. Smeitink, R. Triepels, et al., “The first nuclear-encoded complex I mutation in patient with Leigh syndrome,” *Am. J. Human Gen.*, **63**, 1598-1608 (1998).
 108. H. A. Tuppen, V. E. Hogan, L. He, et al., “The p.M292T NDUFS2 mutation causes complex I-deficient Leigh syndrome in multiple families,” *Brain*, **133**, 2952-2963 (2010).
 109. E. Ostergaard, R. J. Rodenburg, M. van der Brand, et al., “Respiratory chain complex I deficiency due to NDUFA12 mutations as a new cause of Leigh syndrome,” *J. Med. Gen.*, **48**, 737-740 (2012).
 110. P. H. Reddy, “Mitochondrial medicine for aging and neurodegenerative diseases,” *Neuromol. Med.*, **10**, 291-315 (2008).