

Роль дисфункції мітохондрій у розвитку хвороби Альцгеймера

В.В. Ганжа, О.О. Лук'янець

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: v.hanzha@biph.kiev.ua

Хвороба Альцгеймера (ХА) – прогресуюче нейродегенеративне захворювання, яке характеризується втратою пам'яті та численними когнітивними порушеннями. Кілька десятиліть інтенсивних досліджень показали, що в розвитку та прогресуванні ХА задіяні багатокомпонентні зміни, включаючи мітохондріальні, синаптичну дисфункцію, формування та накопичення β-амілоїду (βА), а також гіперфосфорильованого τ-білка та втрату нейронів. Серед них мітохондріальна та синаптична дисфункції – першочергові прояви в процесі захворювання. Недавні дослідження також показали, що дефектна мітофагія, викликана дією β-амілоїду і τ-білка, можуть бути важливими показниками при ХА. Наш огляд висвітлює роль дисфункцій мітохондрій у розвитку ХА, узагальнено декілька аспектів, включаючи аномальну мітохондріальну динаміку, зміни мітохондріальної ДНК, дисгомеостаз кальцію при патогенезі ХА.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера; β-амілоїд; τ-білок; кальцій; нейрони гіпокампа; мітохондрії; мітохондріальна дисфункція.

ВСТУП

Хвороба Альцгеймера (ХА) – захворювання головного мозку, під час якого відбувається прогресуюче зменшення таких когнітивних функцій, як пам'ять, навчання та розвиток поведінкових порушень. До відомих ознак захворювання відносяться наявність синільних бляшок у мозку, які являють собою позаклітинні білкові агрегати β-амілоїду, цитоплазматичних нейрофібрилярних клубків (НФК). Останні утворюються із гіперфосфорильованого τ-білка, пов'язаного з мікротрубочками, та мають вигляд ниткоподібних агрегатів. У зв'язку з великою втратою нейронів головного мозку зменшується об'єм кори головного мозку, порушується функціональність мітохондрій, знижується використання глюкози головним мозком, що клінічно проявляється прогресуючим зниженням когнітивних функцій [1–8].

Вважається, що ХА починається з дегенерації нейронів у другому шарі енторинальної кори і поширюється на ділянку гіпокампа та медіальних відділів скроневої частини кори

[4, 9, 10]. Характерним для цієї патології є також зниження кількості та щільності синапсів у ділянці гіпокампа. Морфологічні зміни, які локалізуються в енторинальній корі, гіпокампі та медіальних відділах скроневої частини, відповідають початковим клінічним проявам ХА: насамперед – погіршенням пам'яті, а також прогресуючим зниженням здатності до узагальнення, розуміння прочитаного матеріалу тощо. Кілька років інтенсивних досліджень виявили, що ці численні клітинні зміни пов'язані з ініціацією та прогресуванням ХА, включаючи мітохондріальні і синаптичні дисфункції, запальні реакції, утворення та накопичення гіперфосфорильованого τ-білка та НФК, гормональний дисбаланс та втрата нейронів [5, 6, 9, 11, 12]. Серед цих клітинних змін мітохондріальна та синаптична дисфункції – це першочергові зміни патогенезу ХА [6, 13].

Мітохондрії в патогенезі ХА

Нейрони мають високі та постійні потреби в енергії для підтримки належної функції зв'яз-

ку, тому їх цитоплазма містить велику кількість мітохондрій, які часто мають витягнуту або розгалужену форму. Мітохондрії є основними виробниками клітинної енергії, і тому мають суттєве значення для виживання нейронів та їх функціонування. Вони являють собою клітинні органели, які виконують важливі функції: постачання клітини енергією у формі АТФ, генерація і регулювання концентрації реактивних форм кисню (ROS) та іонів кальцію в цитоплазмі, ініціація апоптозу [14–16]. Порушення функції цих органел відіграють провідну роль у походженні і клінічних проявах мітохондріальних захворювань, зумовлених мутаціями генів мітохондріальної або ядерної ДНК, що кодують учасників енергетичного метаболізму. Водночас встановлено, що дисфункція мітохондрій робить істотний внесок у процеси старіння, а також у патогенез низки захворювань, що характеризуються нейродегенерацією, зокрема, ХА [10, 13]. Мутації в мітохондріальних ДНК призводять до посиленої генерації вільних радикалів, зниження вмісту АТФ і, відповідно, до втрати енергетичної потужності клітин. Тому порушення мітохондріальної функції може слугувати біомаркером розвитку ХА і мішенню для використання терапевтичних впливів [7, 9, 11]. Експериментальні моделі ХА *in vitro* та *in vivo* показали погіршення мітохондріальної функції, а саме зниження мітохондріального дихання і активності метаболічних ферментів, посилення окисного стресу і збільшення експресії β -амілоїду [7, 9, 17, 18]. Мітохондріальна дисфункція включає в себе зміни активності ферментів мітохондріального дихального ланцюга з утворенням ROS, структурних аномалій мітохондрій, розвитком окисного стресу і подальшого апоптозу [5, 13]. Ці мітохондріальні порушення проявляються ще до процесів відкладення β -амілоїду і тісно пов'язані з розвитком β -амілоїду- і τ -патології при ХА [6, 10].

Дисфункціональний стан мітохондрій

Мітохондріальна дисфункція є одним з першочергових ознак ХА [18, 19]. У 2005

р. вперше було показано, що внутрішньомітохондріальне накопичення β -амілоїду передуює його позаклітинному нагромадженню [20]. Літературні дані свідчать про те, що аполіпопротеїн Е (АроЕ4, ізоформа, пов'язана з підвищеним ризиком ХА у людей) має пряму дію на мітохондрії: в клітинах лінії Neuro-2a він значно знижував дихальну функцію комплексів III і IV мітохондрій [21]. Існує тісний взаємозв'язок активності комплексу дихального ланцюга мітохондрій і амілоїдного процесингу білка – попередника β -амілоїду (A β PP). Також відомо, що порушення мітохондріальної функції внаслідок зростання окисного стресу може сприяти утворенню олігомерів β -амілоїду. Утворені пептиди викликають ще більше пошкодження мітохондрій, що посилює окисний стрес і може викликати апоптоз. Тобто саме порушення мітохондріальної функції запускає цикл самостимулюючої генерації β -амілоїду. Мітохондріальна дисфункція, очевидно, відіграє важливу роль у разі раннього початку ХА [12, 13]. У зв'язку з цим було відзначено зниження експресії генів окисного фосфорилування в мітохондріях неокортексу головного мозку при ХА, яке корелювало з вираженістю деменції [12]. Крім того, було показано, що втрата цілісності мітохондрій має важливе значення в синаптичній дисфункції [10, 22].

Дисфункція мітохондрій і β -амілоїд

Групою вчених висунуто гіпотезу мітохондріального каскаду, що зв'язує накопичення β -амілоїду, гіперфосфорилування τ -білка, клінічні прояви ХА, з дисфункцією мітохондрій. Відомо, що β -амілоїд може накопичуватися в ендоплазматичному ретикулумі, мітохондріях, ендосомах, апараті Гольджі і ядрі [23]. Він здатний порушувати роботу мітохондрій, проникаючи в їх матрикс. Таким чином, патологічне накопичення внутрішньоклітинного β -амілоїду і його олігомерів може призводити до ще більшої дисфункції мітохондрій [8, 13, 24].

Відомо також, що β -амілоїд являє собою

частку більш довгої молекули АβPP, що складається з 695 амінокислот. Цей білок є інтегральним мембранним глікопротеїном, який було ідентифіковано в різних типах тканин, він суттєво нагромаджується у синапсах нейронів [1, 13, 18, 25]. Накопичення β-амілоїду при прогресуванні ХА пов'язане зі змінами у його метаболізмі. Що, у свою чергу, викликає загибель нейронів у відповідальних за когнітивну функцію відділах мозку [11, 21, 26].

Як і решта нейродегенеративних розладів, переважна більшість випадків ХА має спорадичний характер. Однак приблизно у 1% пацієнтів це захворювання передається спадково (зазвичай за аутосомно-домінантним типом) у результаті мутацій в одному з трьох генів: АβPP (кодує білок-попередник β-амілоїду), PSEN1 (кодує пресенілін-1), та PSEN2 (кодує пресенілін-2) [17, 27, 28]. Відомо, що ці гени функціонально пов'язані, а пресеніліни є компонентами ферменту γ-секретази. АβPP взаємодіє з β-секретазою, яка відщеплює майже весь зовнішньоклітинний домен і вивільнює С-кінець цієї молекули [20, 26, 29]. Фермент γ-секретаза діє на частину АβPP, яка занурена у мембрану, в результаті чого відбувається вивільнення безпосередньо фрагментів β-амілоїду з різною довжиною амінокислотних ланцюгів [19, 29, 30]. Найчастіше зустрічаються форми β₁₋₄₀ та β₁₋₄₂, причому, останній проявляє токсичність щодо нейронів, оскільки накопичується у вигляді сенільних бляшок у гіпокампі та судинах головного мозку, що може призводити до розвитку ХА [12, 31–33].

Відкладення β-амілоїду призводить до більшого пошкодження мітохондрій. Він взаємодіє зі зв'язуючою алкогольдегідрогеназою (АВАД), мітохондріальним білком, який збільшує свою активність при ХА [13]. Утворений комплекс запобігає зміні проникності мітохондріальної мембрани і зниженню активності дихальних ферментів [14]. Крім того, при ХА також змінюється мітохондріальна рухливість, що викликає зменшення кількості мітохондрій у нейритах [34]. Бляш-

ки β-амілоїду знижують кількість рухливих мітохондрій [29, 34, 35]. Крім того, дія β-амілоїду порушує поділ і злиття мітохондрій, змінюючи експресію білків, які регулюють цей процес. Зниження електричного потенціалу мітохондріальної мембрани викликає зміну мітохондріальної проникності, що є раннім фактором апоптозу. Вивільнення мітохондріального цитохрому С з міжмембранного простору в цитоплазму також стає ключовою подією в активації каскаду реакцій, які призводять до загибелі клітин. Такі зміни в структурі мітохондрій були відзначені в патогенезі ХА [34]. Повідомлялося, що пептиди β-амілоїду наявні не тільки в нервових клітинах, а й в мітохондріях [29]. При накопиченні β-амілоїду в останніх розвивається інгібування мітохондріального респіраторного ферментного комплексу II і IV, що викликає зниження продукування аденозинтрифосфату (АТФ) і збільшення вироблення факторів окисного стресу при ХА [17, 31]. Виявлено, що накопичення β-амілоїду знижує активність ферментів циклу трикарбонових кислот, серед яких піруватдегідрогеназа, АТФ-цитратліаза, ацетоацетил-КоА-тіолаза, що корелювало зі зменшенням продукції ацетилкоензиму-А [23]. З останнім можуть бути пов'язані холінергічні дефекти, що спостерігаються при ХА. В ізольованих мітохондріях щурів β-амілоїд знижує ефективність дихання, пригнічує активність комплексу IV електронно-транспортного ланцюга та активність мітохондріальних ферментів α-кетоглутаратдегідрогенази, цитохромоксидази та піруватдегідрогенази [36]. Синаптичні мітохондрії можуть бути особливо схильні до пошкодження через агрегування β-амілоїду, а також високу потребу в енергії та потужний приплив Ca²⁺, що виникає під час синаптичної активації, особливо у глутаматергічних синапсах [37]. Накопичення β-амілоїду призводить до порушення функціонування мітохондріальної пори і посилення вивільнення Ca²⁺ та цитохрому С, що викликає зміни Ca²⁺-гомеостазу в клітині, і призводить до апоптозу [12, 36].

Патології τ -білка і мітохондрії

Ще один важливий фактор у патогенезі ХА те, що τ -білок належить до групи білків, асоційованих з мікротрубочками. Мікротрубочки – це компонент клітинного цитоскелета, за допомогою якого транспортуються мітохондрії, лізосоми та інші органели [3]. τ -Білок зв'язує і стабілізує мікротрубочки, але в гіперфосфорильованому стані він відривається від конгломерату і тим самим дестабілізує їх, що призводить до деполімеризації. Нагромадження агрегатів і фібрил τ -білка в клітинних тілах і нейритах дегенеруючих нейронів значно корелює з когнітивним дефіцитом при ХА [11].

Дослідження експериментальних моделей ХА довели, що мітохондріальна дисфункція може спричинити гіперфосфорильований стан τ -білка, деполімеризацію мікротрубочок та патологію, подібну до нейрофібрилярного клубка. При ХА, τ -білок з'являється в нейронах гіпокампа з тривало підвищеним вмістом Ca^{2+} через вплив глутамату. Це стан при якому порушується мітохондріальна функція. Ініціюючи мембранну пероксидацію ліпідів, ROS, що утворюється мітохондріями, також можуть сприяти агрегації τ -білка [36]. У щурів системна інфузія мозку ротеноном, інгібітором комплексу I електронно-транспортного ланцюга, призводить до утворення τ -білка в нейронах, астроглії та олігодендроцитах [37]. Аналогічно, видалення білка AFG3L2, який входить до комплексу протеази, що обробляє неправильно складені білки у внутрішній мітохондріальній мембрані, призводить до фрагментації мітохондріальної мережі, дефектного антероградного транспорту мітохондрій та подальшого гіперфосфорильовання τ -білка в нейронах [12]. Експериментальна індукція патології τ -білка у нейронах з мітохондріальною дисфункцією, разом з фактом накопичення нейронами τ -клубочків без наявності β -амілоїду при фронтотемпоральній деменції, ймовірно вказує на те, що мітохондрії можуть бути відповідальними за патологію τ -білка при ХА [38].

Мітохондрії та внутрішньоклітинний дисбаланс кальцію

Мітохондрії також відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу Ca^{2+} в нейронах. Мітохондріальні шляхи транспорту кальцію, як і загальнонейронні, регулюють важливі функції нервових клітин, а саме: вивільнення нейротрансмітерів у синаптичний простір і дихання мітохондрій за рахунок дії на Ca^{2+} -залежні дегідрогенази (підтримання біоенергетичного метаболізму). Порушення гомеостазу кальцію збільшує сприйнятливості нейронів до різних стрес-факторів. Надмірне накопичення Ca^{2+} в мітохондріях призводить до підвищення проникності їхньої внутрішньої мембрани, а також може викликати пошкодження зовнішньої мембрани, що спричинює загибель нейронів внаслідок некрозу або апоптозу [39, 40]. Передача кальцієвих сигналів порушується і при інших патологіях мозку, наприклад ішемії/гіпоксії [41–48]. У разі ХА такі порушення спостерігаються ще на ранніх стадіях захворювання. На підтримку останнього свідчать певні зміни у процесах регуляції Ca^{2+} , підвищення синтезу токсичних форм β -амілоїду, а також мутації A β PP та пресеніліну-1. Підвищений вміст цитозольного Ca^{2+} викликає накопичення β -амілоїду та гіперфосфорильовання τ -білка, що спричиняють загибель нейронів [12, 29].

До патогенезу ХА також залучена активація пори неспецифічної проникності (ПНП) мітохондрій, яка спричиняє і передуює загибелі нейронів. ПНП являє собою мультипротеїновий комплекс у мембрані мітохондрій, який відповідає за регуляцію транспорту іонів та білків, також причетний до підтримання внутрішньоклітинного Ca^{2+} -гомеостазу. Так було продемонстровано, що блокатор мітохондріальної пори може суттєво зменшувати загибель нейронів гіпокампа, викликану β -амілоїдом при моделюванні ХА [49, 50].

На ранніх стадіях розвитку ХА серед патологічних процесів спостерігаються і порушення окиснення біомолекул (ліпідів, білків та нуклеїнових кислот) та інших біохімічних

процесів [51]. Ці процеси можуть призвести до незворотного відкривання ПНП, що може індукувати апоптоз. Існують літературні дані, згідно з якими β -амілоїд також здатний безпосередньо впливати на проникність ПНП [18, 52].

Мітохондрії та окисний стрес

Зростання захворюваності ХА є результатом старіння населення у всьому світі. Підвищення окисного стресу впливає на процес старіння. Він виникає внаслідок дисбалансу генерації та детоксикації ROS. Останні є неминучими фізіологічними побічними продуктами, які відіграють двояку роль в біологічній системі [3, 10]: вони можуть виконувати найважливіші функції, такі як сигналізація молекул у ретельно контрольованих ситуаціях, але можуть в надмірній кількості завдати шкоди біологічній системі, оскільки здатні окиснювати всі основні біомолекули, включаючи нуклеїнові кислоти (ДНК, РНК), білки та ліпіди. Мозок дуже чутливий до окисного дисбалансу через високу енергетичну потребу, значне споживання кисню, велику кількість поліненасичених жирних кислот, високий вміст заліза ROS-каталізатора та відносно нестачу антиоксидантів і споріднених ферментів. Тому дисбаланс окисних реакцій та подальший окисний стрес, пошкоджені біомолекули спостерігаються при ХА. І все більше даних свідчать про залучення окисного метаболізму у розвиток ХА [4].

Нині ключовою ланкою окисного пошкодження клітини вважається мітохондріальна дисфункція. Мітохондрії є основним джерелом окисного стресу, оскільки неминучий витік електронів під час їх перенесення призводить до постійного вироблення супероксиду, який, незважаючи на наявність ефективної мітохондріальної/клітинної антиоксидантної системи, відповідає за 90% ендогенної ROS. Існує думка, що дисфункціональні мітохондрії є менш ефективними виробниками АТФ, але більш ефективними виробниками ROS, які можуть являти собою основне джерело

окисного дисбалансу, що спостерігається при ХА [29, 37].

В мітохондріях людини містяться білки, які кодуються мітохондріальною ДНК (мтДНК), основна роль яких – побудова дихального ланцюга і забезпечення енергетичних потреб клітини. Добре відомо, що в процесі старіння відбувається накопичення мутацій мтДНК [17, 22, 53]. Це порушує структуру і функції мітохондрій, приводячи до дисбалансу виробництва вільних радикалів і захисних можливостей організму [19, 54].

Дефекти мітохондріального поділу та злиття також можуть побічно збільшувати ROS через негативний вплив на біоенергетику, регуляцію кальцію та цілісність мтДНК. Наприклад, мітохондріальне ділення відіграє вирішальну роль у складанні електронно-транспортних комплексів і контролює динамічні особливості мітохондріальних нуклеотидів [20, 21]. Неправильний поділ мітохондрій може призводити до швидкого накопичення мутацій мтДНК та зменшення буферної ємності для кальцію [22, 31]. Баланс поділу та синтезу мітохондрій також чутливий до окисного дисбалансу. Дослідження останніх років показали, що завдяки регуляції мітохондріального поділу та злиття деяких білків, продукція ROS може безпосередньо погіршити мітохондріальний поділ та збалансованість реакцій, викликати фрагментацію мітохондрій та додатково спричинити подальшу їхню дисфункцію, включаючи надвиробництво ROS, і таким чином сформувати цикл, який посилює окисний стрес, котрий, імовірно, відіграє важливу роль в окисному дисбалансі при ХА [55].

Мутації мітохондріальної ДНК

Відомо, що мтДНК являє собою геном окремих клітинних органел. Вважається, що останні мають ендосимбіотичне походження, котре забезпечує частково автономне існування мітохондріальної генетичної системи. Показано, що синтез ДНК у мітохондріях проходить незалежно від синтезу ядерного

ДНК, а успадкування цієї цитоплазматичної генетичної структури – мітохондріальної хромосоми, відбувається в нормі за материнською лінією. Останнє дало підставу виділити пул мітохондріальних генів (мтДНК) в окремих мітохондріальних генофондів [17, 18].

Встановлено, що переважна більшість протеїнів мітохондрій кодується ядерною ДНК, синтезується в цитоплазмі і після цього транспортується в мітохондрії. Таким чином дисфункція мітохондрій може бути результатом мутацій ДНК як у мітохондріальному, так і в ядерному геномі. Тому цей феномен суттєво збільшує кількість форм мітохондріальної патології і потребує складної диференційної діагностики [29, 53].

мтДНК є чутливою до метаболічних процесів у нейронах та включає гени тРНК та рРНК та деяких протеїнів, серед них субодиниці I та III цитохромоксидази. При розвитку ХА рівень експресії цих молекул зменшується у чутливих до патології ділянках мозку (скронева ділянка неокортексу) і не змінюється в інших ділянках, наприклад, первинній сенсорній та моторній корі [56].

Було визначено низку соматичних мутацій мтДНК – перш за все делеції, а також деякі точкові мутації – які потенційно виникають під час онтогенезу. В мітохондріях мозку при ХА набагато частіше зустрічалась так звана 5Кб-делеція – типового асоційованого з віком пошкодження кільцевої мтДНК, яка полягає у вирізанні ділянки довжиною в 4977 нуклеотидів (у людей), що включає низку генів, а також гени тРНК [54].

Накопичення β -амілоїду пригнічує транспорт білків у мітохондріях, що призводить до мутації мтДНК та її пошкодження [36]. Збільшення вмісту β -амілоїду і гіперфосфорилування τ -білка порушує морфологію і функції, впливаючи на білки, які беруть участь у діленні (Drp1, Fis1) і злитті (Mfn1/2, Opa1) мітохондрій, викликаючи їх деградацію. Крім того, накопичення β -амілоїду спричинює аномальну експресію цих білків, провокуючи нейродегенерацію [37, 57]. Ви-

кликане β -амілоїдом гіперфосфорилування τ -білка пригнічує функції білка поділу мітохондрій, що призводить до аномального подовження мітохондрій [19, 58].

Контроль якості мітохондрій – мітофагія

При старінні мозку в клітинах накопичуються дефектні мітохондрії. Порушення функціонування цих органел показано при ХА. А β PP зв'язується з транслокаційними каналами (мітохондріальні імпортуєчі канали) на мембрані мітохондрій, зупиняючи транспорт білків всередину органел [59]. А формування амілоїдних бляшок і скупчень τ -білка порушує транспорт мітохондрій по аксонах нейронів до синапсів. У результаті мітохондрії накопичуються в тілі нейрона, а аксони відмирають через нестачу енергії [1, 33]. Вказаним патологічним процесам може запобігати мітофагія (мітохондріальна аутофагія) – знищення дефектних чи зайвих мітохондрій, основний механізм контролю якості мітохондрій. Навколо останніх утворюється мембранний пухирець, який зливається з лізосоною; в результаті мітохондрії перетравлюються і продукти лізису використовуються повторно. Порушення мітофагії призводить до накопичення пошкоджених мітохондрій, нестачі енергії, запалення і загибелі нейронів. З віком мітофагія втрачає ефективність, проте її зв'язок з розвитком ХА недостатньо вивчений [60–65].

Найбільш зрозумілий шлях для мітофагії – це індукована PTEN кіназа1 (PINK1) та мітофагічний шлях, спричинений 465 амінокислотним протеїном паркіном, який є E3 убиквітинлігазою. Підвищений вміст β -амілоїду і τ -білка, а також аномальні взаємодії β -амілоїду і білка мітофагії Drp1 та τ -білка, що індукують посилену фрагментацію мітохондрій та зменшення мітохондріального злиття, широко відомі при ХА. Вони призводять до поширення дисфункціональних мітохондрій у нейронах при цьому захворюванні. Незначний вміст паркіну та PINK1 виникає через збільшення накопичення

β -амілоїду в цитоплазмі, зменшення ефективного числа аутофагосом, орієнтованих на дисфункціональні мітохондрії. Дисфункціональні лізосоми зі зниженою ємністю виявляються також у нейронах при ХА, що сприяє накопиченню протеолітичних субстратів у дефектних нейронах. Дисфункція в мітофагії часто є причиною погіршення патології захворювання при ХА, де мітохондріальні порушення відіграють центральну роль у патогенезі [60–65].

Два основні білки PINK1 і паркін відповідають за мітофагію. Одним з ефектів пошкодження мітохондрії є деполяризація внутрішньої мембрани мітохондрій [16]. Це призводить до того, що поверхневий рецепторний білок PINK1 змінюється до стійкої форми конформації та зв'язується з зовнішньою мембраною мітохондрії (ОММ) для активації паркіну через фосфорилування убиквітину [61]. Паркін індукуює конформаційні зміни білків ОММ, позначаючи їх, внаслідок цього вони розпізнаються та зв'язуються з білками – оптиневрином (OPTN), p62, NDP52 та NBR1, які проводять мітохондрії по шляху мітофагії [7]. Останні кроки передбачають поглинання аутофагосою, яка потім зливає мембрани з лізосоною, руйнуючи мітохондрії [7, 29]. Цей конкретний шлях описує мітофагію, спричинену стресом [15]. Мітофагію можна класифікувати як неселективну чи селективну, базальну, викликану стресом або запрограмовану [8].

Бор та співавт. [66] вивчали зв'язок мітофагії з ХА. Вони показали її порушення в препаратах гіпокампа пацієнтів з цією хворобою та в нейронах з мутацією в А β PP, отриманих з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин, і на тваринних моделях [67]. Відомі і інші шляхи мітофагії, такі як убиквітинопосередкована незалежна від паркін, рецептор-, ліпідопосередкована, нейрональна та мітофагія *in vivo*, для індукції якої використовують трансгенні тварини [63–65, 68].

Крім вказаного вище, вчені змогли відновлювати функціонування нейронів, стимулювавши мітофагію. Було протестовано

її різні індуктори на модельних нематодах *Caenorhabditis elegans*, в нейронах яких утворюються амілоїдні бляшки або клубки τ -білка. Найбільш ефективними виявилися попередник НАД⁺-нікотинамідмононуклеотид, уротілін А (відноситься до бензокумаринів або дибензо- α -піронів, в організмі людини його синтезують бактерії кишечника з компонентів попередників, які містяться в гранаті, полуниці і малини) і антибіотик актінонін. Дослідники спостерігали такий самий ефект цих речовин у мишей з мутацією А β PP/PS1, що моделюють ХА. У тварин відновлювалася просторова пам'ять внаслідок збільшення кількості синапсів [8]. Також було показано, що клітини мікроглії можуть фагоцитувати амілоїдні бляшки. Дослідники стимулювали мітофагію в цих клітинах, що і підвищило ефективність знищення ними бляшок [69].

Таким чином, підсумовуючи наявні нині дані, можна констатувати, що мітохондрії можуть бути головним гравцем у патогенезі деменцій і дисфункція цих органел може призводити до розвитку ХА. Тому вважається перспективним направлення стратегії лікування ХА на збереження протекції, або відновлення функцій мітохондрій.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

В.В. Ганжа, А.В. Лук'янець

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся потерей памяти и множественными когнитивными нарушениями. Несколько десятилетий интенсивных исследований показали, что в развитии и прогрессировании БА задействованы многоклеточные изменения, включая митохондриальные и синаптические дисфункции, формирования и накопления β -амилоида, а также гиперфосфорилиро-

ванного τ -белка и потеря нейронов. Среди них митохондриальная дисфункция и синаптическое повреждение – первоочередные проявления в процессе заболевания. Недавние исследования показали, что дефектная митофагия, вызванная β -амилоидом и τ -белком, являются главными индикаторами в патогенезе БА. Наш обзор освещает роль митохондрий в развитии БА, обобщает несколько ее аспектов, включая аномальную митохондриальную динамику, изменения митохондриальной ДНК, дисгомеостаз кальция при патогенезе БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; β -амилоид; τ -белок; кальций; нейроны гиппокампа; митохондрии; митохондриальная дисфункция.

V.V. Ganzha, E.A. Lukyanetz

ROLE OF MITOCHONDRIAL DISFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: v.hanzha@biph.kiev.ua

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by memory loss and multiple cognitive impairments. Several decades of intensive research have shown that multicellular changes are involved in AD's development and progression, including mitochondrial damage, synaptic dysfunction, formation and accumulation of beta-amyloid (A β), formation and accumulation of hyperphosphorylated tau protein, and loss of neurons in patients with this disease. Among them, mitochondrial dysfunction and synaptic damage are the primary manifestations in the disease process. Recent studies have also shown that defective mitophagy caused by A β and tau protein are the main indicators in AD's pathogenesis. This review includes an overview of recent researches on the role of mitochondria in AD development. The review summarizes several aspects of mitochondrial dysfunction, including abnormal mitochondrial dynamics, changes in mitochondrial DNA, and calcium dyshomeostasis in AD pathogenesis.

Key words: Alzheimer's disease; β -amyloid; τ -protein; calcium; hippocampal neurons; mitochondria; mitochondrial dysfunction.

REFERENCES

1. Moneim AE. Oxidant/Antioxidant imbalance and the risk of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Res.* 2015;12(4):335-49.
2. Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, Taylor GA, Reeve AK, Perry RH, et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat Genet.* 2006;38(5):515-7.
3. Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000;33(1):95-130.
4. Calkins MJ, Manczak M, Reddy PH. Mitochondria-targeted antioxidant ss31 prevents amyloid beta-induced mitochondrial abnormalities and synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2012;5(10):1103-19.
5. Cardoso S, Seica RM, Moreira PI. Mitochondria as a target for neuroprotection: implications for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 2017;2016/07/08(1):77-91.
6. Caspersen C, Wang N, Yao J, Sosunov A, Chen X, Lustbader JW, et al. Mitochondrial A β : a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2005;2005/10/06(14):2040-1.
7. Darvesh AS, Carroll RT, Bishayee A, Geldenhuys WJ, Van der Schyf CJ. Oxidative stress and Alzheimer's disease: dietary polyphenols as potential therapeutic agents. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(5):729-45.
8. Shefa U, Jeong NY, Song IO, Chung HJ, Kim D, Jung J, et al. Mitophagy links oxidative stress conditions and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2019;14(5):749-56.
9. Eckert A, Schmitt K, Götz J. Mitochondrial dysfunction - the beginning of the end in Alzheimer's disease? Separate and synergistic modes of tau and amyloid-OI toxicity. *Alzheimers Res Ther.* 2011;3(2):15-.
10. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev.* 2001;81(2):741-66.
11. Gong CX, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Targeting tau protein in Alzheimer's disease. *Drugs Aging.* 2010;27(5):351-65.
12. Gwon AR, Park JS, Arumugam TV, Kwon YK, Chan SL, Kim SH, et al. Oxidative lipid modification of nicastrin enhances amyloidogenic OI-secretase activity in Alzheimer's disease. *Aging Cell.* 2012;2012/04/09(4):559-68.
13. Reiss AB, Arain HA, Stecker MM, Siegart NM, Kasselmann LJ. Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Rev Neurosci.* 2018;29(6):613-27.
14. Hauptmann S, Scherping I, Drose S, Brandt U, Schulz KL, Jendrach M, et al. Mitochondrial dysfunction: an early event in Alzheimer pathology accumulates with age in AD transgenic mice. *Neurobiol Aging.* 2009;30(10):1574-86.
15. Reddy PH, Manczak M, Yin X, Grady MC, Mitchell A, Tonk S, et al. Protective effects of indian spice curcumin against amyloid-OI in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(3):843-66.
16. Reddy PH, Tripathi R, Truong Q, Tirumala K, Reddy TP, Anekonda V, et al. Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: implications to mitochondria-targeted antioxidant therapeutics. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(5):639-49.
17. Hoglinger GU, Lannuzel A, Khondiker ME, Michel PP, Duyckaerts C, et al. The mitochondrial complex I inhibitor rotenone triggers a cerebral tauopathy. *J Neurochem.* 2005;95(4):930-9.
18. Hou Y, Ghosh P, Wan R, Ouyang X, Cheng H, Mattson MP,

- et al. Permeability transition pore-mediated mitochondrial superoxide flashes mediate an early inhibitory effect of amyloid beta1-42 on neural progenitor cell proliferation. *Neurobiol Aging*. 2014;35(5):975-89.
19. Jazin EE, Cavelier L, Eriksson I, Orelan L, Gyllensten U. Human brain contains high levels of heteroplasmy in the noncoding regions of mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(22):12382-7.
 20. Lakatos A, Derbeneva O, Younes D, Keator D, Bakken T, Lvova M, et al. Association between mitochondrial DNA variations and Alzheimer's disease in the ADNI cohort. *Neurobiol Aging*. 2010;31(8):1355-63.
 21. Leuner K, Miller WE, Reichert AS. From mitochondrial dysfunction to amyloid beta formation: novel insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2012;46(1):186-93.
 22. Lin MT, Simon DK, Ahn CH, Kim LM, Beal MF. High aggregate burden of somatic mtDNA point mutations in aging and Alzheimer's disease brain. *Hum Mol Genet*. 2002;11(2):133-45.
 23. Pagani L, Eckert A. Amyloid-beta interaction with mitochondria. *Int J Alzheimers Dis*. 2011:925050.
 24. Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, Singh-Kler R, Hayes C, Brown DT, et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol*. 2000;48(2):188-93.
 25. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*. 1987;325(6106):733-6.
 26. Kar S, Slowikowski SP, Westaway D, Mount HT. Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. *J Psychiatr Neurosci*. 2004;29(6):427-41.
 27. Swerdlow RH. Brain aging, Alzheimer's disease, and mitochondria. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(12):1630-9.
 28. Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu CE, et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain*. 2010;133(Part 4):1143-54.
 29. Hung CH-L, Ho YS, Chang RC-C. Modulation of mitochondrial calcium as a pharmacological target for Alzheimer's disease. *Aging Res Rev*. 2010;9(4):447-56.
 30. Sisodia SS, Annaert W, Kim SH, De SB. Gamma-secretase: never more enigmatic. *Trends Neurosci*. 2001;24(Suppl 11):S2-S6.
 31. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8(1):1-13.
 32. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-5.
 33. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-6.
 34. Maruszak A, Żekanowski C. Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr*. 2011;35(2):320-30.
 35. Lin MT, Simon DK, Ahn CH, Kim LM, Beal MF. High aggregate burden of somatic mtDNA point mutations in aging and Alzheimer's disease brain. *Hum Mol Genet*. 2002;11(2):133-45.
 36. Mattson MP, Fu W, Waeg G, Uchida K. 4-Hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, inhibits dephosphorylation of the microtubule-associated protein tau. *NeuroReport*. 1997;8(9-10):2275-81.
 37. Melov S, Adlard PA, Morten K, Johnson F, Golden TR, Hinerfeld D, et al. Mitochondrial oxidative stress causes hyperphosphorylation of tau. *PLoS One*. 2007;2(6):e536-e.
 38. Götz J, Ittner LM. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(7):532-44.
 39. Kostyk PG, Kostyuk EP, Lukyanetz EA. Intracellular calcium signaling - structures and functions. Kyiv: Naukova Dumka; 2010. 176 p.
 40. Kostyuk PG, Lukyanetz EA. Intracellular calcium signaling - basic mechanisms and possible alterations. *Bioelectromagnetics Current Concepts: Springer Netherlands*; 2006. p. 87-122.
 41. Lukyanets IA, Lukyanetz EA. Calcium signalling during hypoxia in fish *Carassius gibelio*. *Fiziol Zh*. 2009;55(6).
 42. Lukyanets IA, Lukyanetz EA. Modulation of calcium signalling by the endoplasmic reticulum in *Carassius* neurons. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;433(4):591-4.
 43. Lukyanets IA, Yavorskaya EN, Tokar' SL, Lukyanetz EA. Roles of the mitochondria and endoplasmic reticulum in calcium elevation during osmotic shock in adrenocortical cells. *Neurophysiology*. 2002;34(2-3):177-9.
 44. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kravchuk OV, Kostyuk PG. Action of hypoxia on different types of calcium channels in hippocampal neurons. *Biochim Biophys Acta - Biomembranes*. 2003;1618(1):33-8.
 45. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kravchuk OV, Kostyuk PG. Effect of hypoxia on calcium channels depends on extracellular calcium in CA1 hippocampal neurons. *Brain Res*. 2003;980(1):128-34.
 46. Lukyanetz EA, Stanika RI, Koval LM, Kostyuk PG. Intracellular mechanisms of hypoxia-induced calcium increase in rat sensory neurons. *Arch Biochem Biophys*. 2003;410(2):212-21.
 47. Lukyanetz IA, Kostyk PG, Lukyanetz EA. The involvement of calcium transport systems of the plasma membrane in calcium exchange in neurons of the *Carassius gibelio* cerebellum. *Neurophysiology*. 2009;41(4):231-7.
 48. Lukyanetz IA, Kostyk PG, Lukyanetz EA. Calcium signaling in *Carassius* cerebellar neurons: Role of the mitochondria. *Neurophysiology*. 2009;41(6):375-9.
 49. Kravenska EV, Chopovska VV, Yavorskaya EN, Lukyanetz EA. The role of mitochondria in the development of Alzheimer's disease. *Tavrishesky Med-Biol Bull*. 2012;15(3/2):147-9.

50. Kravenska EV, Ganzha VV, Yavorskaya EN, Lukyanetz EA. Effect of cyclosporin a on the viability of hippocampal cells cultured under conditions of modeling of Alzheimer's disease. *Neurophysiology*. 2016;48(4):246-51.
51. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol*. 2018;14:450-64.
52. Meier T, Buysse G. Idebenone: an emerging therapy for Friedreich ataxia. *J Neurol*. 2009;256 Suppl 1:25-30.
53. Witte ME, Geurts JJG, de Vries HE, van der Valk P, van Horssen J. Mitochondrial dysfunction: a potential link between neuroinflammation and neurodegeneration? *Mitochondrion*. 2010;2010/06/01(5):411-8.
54. Phillips NR, Simpkins JW, Roby RK. Mitochondrial DNA deletions in Alzheimer's brains: a review. *Alzheimers Dement*. 2014;2013/07/11(3):393-400.
55. Zhu X, Perry G, Smith MA, Wang X. Abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;33 Suppl 1(0 1):S253-S62.
56. Mutisya EM, Bowling AC, Beal MF. Cortical cytochrome oxidase activity is reduced in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 1994;63(6):2179-84.
57. Morris GP, Clark IA, Vissel B. Inconsistencies and controversies surrounding the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:135.
58. Morris JK, Honea RA, Vidoni ED, Swerdlow RH, Burns JM. Is Alzheimer's disease a systemic disease? *Biochim Biophys Acta*. 2014;2014/04/18(9):1340-9.
59. Devi L, Prabhu BM, Galati DF, Avadhani NG, Anandatheerthavarada HK. Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction. *J Neurosci*. 2006;26(35):9057-68.
60. Mitophagy: Department of Anatomy, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Republic of Korea; 2013. Available from: <http://visnu528.blogspot.com/2013/04/mitophagy.html>.
61. Ge P, Dawson VL, Dawson TM. PINK1 and Parkin mitochondrial quality control: a source of regional vulnerability in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):20.
62. Jin SM, Youle RJ. PINK1- and Parkin-mediated mitophagy at a glance. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt 4):795-9.
63. Cai Q, Jeong YY. Mitophagy in Alzheimer's disease and other age-related neurodegenerative diseases. *Cells*. 2020;9(1):150.
64. Fang EF, Hou Y, Palikaras K, Adriaanse BA, Kerr JS, Yang B, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):401-12.
65. Chakravorty A, Jetto CT, Manjithaya R. Dysfunctional mitochondria and mitophagy as drivers of Alzheimer's disease pathogenesis. *Front Aging Neurosci*. 2019; 11(311).
66. Scheibye-Knudsen M, Fang EF, Croteau DL, Wilson DM, 3rd, Bohr VA. Protecting the mitochondrial powerhouse. *Trends Cell Biol*. 2015;25(3):158-70.
67. Fang EF, Hou Y, Palikaras K, Adriaanse BA, Kerr JS, Yang B, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):401-12.
68. Sorrentino V, Romani M, Mouchiroud L, Beck JS, Zhang H, D'Amico D, et al. Enhancing mitochondrial proteostasis reduces amyloid- β proteotoxicity. *Nature*. 2017;552(7684):187-93.
69. Lautrup S, Lou G, Aman Y, Nilsen H, Tao J, Fang EF. Microglial mitophagy mitigates neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2019;129:104469.

*Матеріал надійшов
до редакції 02.12.2020*