УДК 616-009/576.3

Роль мітохондріальної дисфункції у розвитку хвороби Паркінсона

К.В. Розова[1], Д.С. Красненков[2], І.М. Карабань[2]

[1]Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ;
[2]ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, Київ;
e-mail: karaban.pd@gmail.com, erozova@ukr.net

Значну частину нейродегенеративних форм патології можна віднести до так званих мітохондріальних захворювань. Саме до числа таких, імовірно, належить і хвороба Паркінсона (ХП), що є однією з найбільш поширених патологій цього типу після хвороби Альцгеймера. Зв'язок між ХП і мітохондріальними порушеннями вперше був встановлений ще у 1989 р. У чорній субстанції, а потім і в периферичних тканинах хворих на ХП було доведено (25–35%) інгібування активності компонента дихального ланцюга комплексу I. Виявлення взаємозв'язку знижень активності комплексу I і симптомів ХП залишало відкритим питання про роль функціональної недостатності комплексу I у патогенезі паркінсонізму. Слід підкреслити, що механізми виникнення ХП і нині лишаються до кінця не з'ясованими. Однак існує декілька гіпотез відносно її патогенезу. Вирішення цих завдань залишається актуальним як у фізіології, так і у теоретичній та практичній медицині.
Ключові слова: нейродегенеративні порушення; мітохондріальна дисфункція; хвороба Парінсона; оксидативний стрес; мітохондріальна ДНК; ген PINK1; ген PARKIN, ген DG-1; довгастий мозок; стріатум; серце; легені.

ВСТУП

Останні досягнення в галузі фізіології, молекулярної фізіології та біохімії дають змогу передбачити, що значну частину нейродегенеративних форм патології можна віднести до так званих мітохондріальних захворювань. Саме до таких, імовірно, і належить хвороба Паркінсона (ХП), що є однією з найбільш поширених патологій після хвороби Альцгеймера [1, 2].

Зв'язок між ХП і мітохондріальними порушеннями вперше був встановлений ще у 1989 р. У чорній субстанції, а потім і в периферичних тканинах хворих на ХП було виявлено (25–35%) інгібування активності компонента дихального ланцюга комплексу I (мітохондріальної протонтранслокуючої НАДН: убіхіноноксидоредуктази). Водночас з'ясувалося, що дія токсину 1-метил-4-феніл-1,2,3,4-тетрагідропіридин (МРТР), що викликає хронічний паркінсонізм у людей і в модельних дослідах на тваринах, призводить до дефіциту активності комплексу I [3–5]. У клітинах глії МРТР перетворюється моноаміноксидазою В (МАО В) в активний нейротоксин $МРР^+$ (іон N-метил-4-фенілпіридин), який за допомогою дофамінового транспортера надходить у дофамінергічні нейрони, де накопичується в мітохондріях, пригнічуючи комплекс I. Останнє призводить до гальмування синтезу АТФ, акумуляції вільних радикалів і загибелі клітин. Інгібіторами комплексу I є низка нейротоксинів: паракват, МАНЕБ, 6-гідроксидофамін (інгібує також мітохондріальний комплекс IV і моноаміноксидазу), що викликають ознаки ХП у людей і дослідних тварин [6].

Виявлення взаємозв'язку зниження активності комплексу I і симптомів ХП залишало відкритим питання про роль функціональної недостатності комплексу I в патогенезі паркінсонізму. Слід підкреслити, що механізми

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2026

виникнення ХП і нині залишаються до кінця не з'ясованими. Однак існує декілька гіпотез відносно її патогенезу. Вони пов'язують захворювання, зокрема, і часто в першу чергу, з дисфункцією мітохондрій, окрім того з убіквітинпротеосомальною патологією, дією оксидативного стресу, запаленням, апоптозом. Водночас визначити, яким конкретно чином настільки різні патогенетичні події викликають ХП, поки що не вдалося, тому це питання є досі актуальним.

Мітохондріальна дифунція та зв'язок з дефектними протеїнами

Досліджені аутопсійні препарати мозку були взяті від пацієнтів, які довгий час страждали на ХП і отримували цілу низку ліків. Однак у смугастому тілі у них не спостерігалося недостатності активності комплексу I, яку можна було б очікувати на підставі дослідів на щурах. Більше того, у пацієнтів з множинною системною атрофією, які отримували, наприклад, препарат леводопа протягом того самого часу і в тих самих кількостях, що й пацієнти з ХП, була виявлена недостатність функцій мітохондрій у чорній субстанції [7]. До нині немає даних про те, що лікарські препарати, включаючи агоністи дофаміну та інгібітори МАО В, гальмують активність комплексу I [8].

Різні генотипи пацієнтів, що страждають на ХП, свідчать про наявність не одного, а декількох молекулярно-патогенетичних шляхів розвитку захворювання. Особливий інтерес являє собою збільшення вмісту дефектних білків у клітині під впливом мітохондріальної дисфункції (МД), що, можливо, говорить про формування взаємозв'язку продукції дефектних протеїнів і дисфункції мітохондрій (рис. 1) [9].

Мітохондріальна дисфункція, пов'язана з патогенезом ХП, може бути наслідком порушення мітохондріального біогенезу, обміну речовин та збільшення виробництва активних форм кисню, дефектної мітофагії, дисфункції ланцюга транспорту електронів, змін мітохондріальної динаміки, дисбалансу кальцію або їх комбінацій. Потенційна

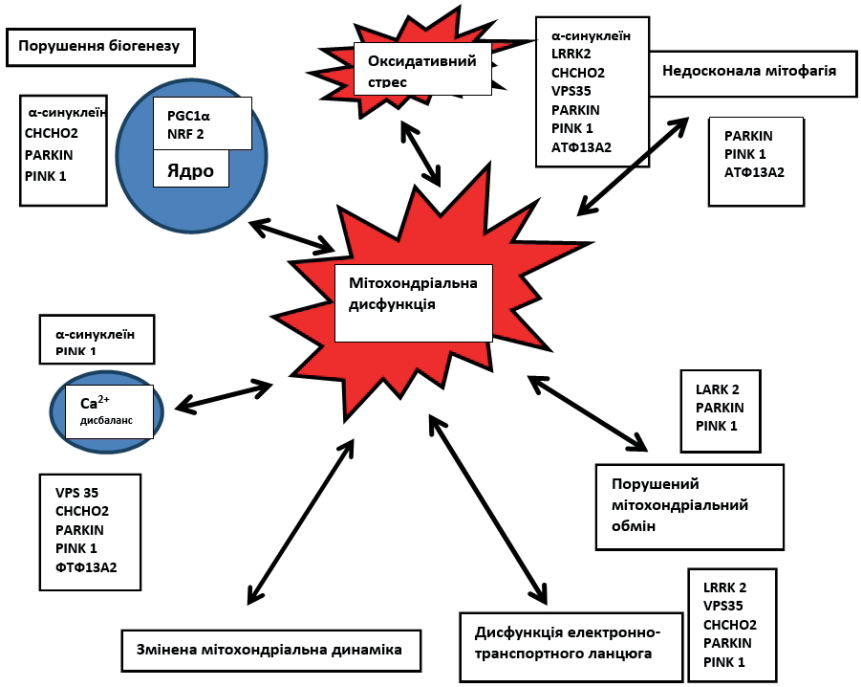


Рис. 1. Репрезентативні шляхи мітохондріальної дисфункції, залучені в патофізіологію хвороби Паркінсона [9]

складна взаємодія різних функцій спричинює «хибне коло» прогресуючої клітинної дисфункції, що зрештою і призводить до нейродегенерації, яка лежить в основі патогенезу та прогресування ХП. Численні білки патологічно впливають на розвиток ХП різними шляхами. Наприклад, МД і синтез мутантних білків є дуже складним і багатогранним процесом. Досі залишається невідомим як відбувається індукція синтезу мутантних білків. Основним припущенням є індукція запрограмованої загибелі клітин внаслідок пригнічення I дихального комплексу та розвитку оксидативного стресу, активація протеасом і неповне руйнування мітохондрій. Водночас останніми роками розглядається можливий механізм виникнення МД, пов'язаний зі змінами у динамічних процесах у мітохондріальному апараті нейронів, а саме пошкодження процесу fission-fusion мітохондрій (рис. 2) [10, 11].

При ХП пригнічується процес поділу мітохондрій. Порушення функції мітохондрій призводить до накопичення окисненого дофаміну, що, в свою чергу, спричинює накопичення α-синуклеїну та порушення функції лізосом. Останній фактор негативно впливає на роботу мітохондрій і, таким чином, утворюється «хибне коло» метаболізму.

Як відомо, мітохондрії продукують велику частину енергії для організму в цілому і нейронів зокрема через окисне фосфорилювання відповідних субстратів, забезпечуючи макроергами АТФ-залежні субклітинні структури і процеси на рівні функціонування клітин (іонних каналів, клітинних рецепторів, клітинних насосів, вивільнення та утилізацію трансмітерів тощо) [12]. Це відіграє практично ключову роль у забезпеченні існування та загибелі клітин, зокрема за апоптотичним типом [13]. Зважаючи на виражену гліколітичну залежність, функція нейронів

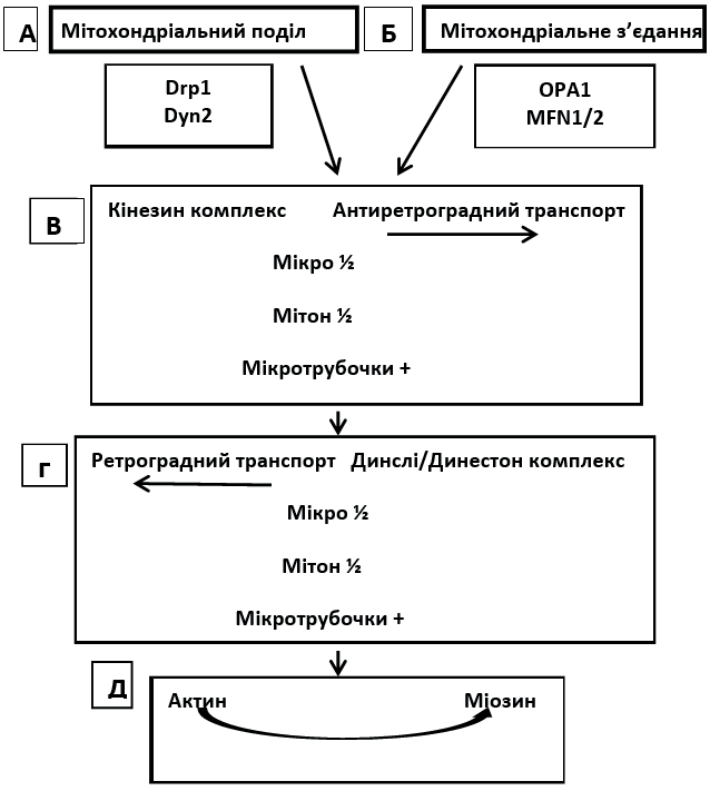


Рис. 2. Мітохондрії в нейронах можуть розділятися (а) і зливатися (б). Крім того, відповідно до енергетичних потреб клітини вони можуть переміщатися в ділянку аксона і залишати його (в–е) [10, 11]

відповідає за енергопродукцію мітохондрій значно більшою мірою, ніж інші клітини людського організму. Крім того, мітохондрії залучаються у здійснення таких клітинних функцій, як гомеостаз кальцію, регуляцію внутрішньоклітинного окисно-відновного потенціалу, синаптичну пластичність тощо.

Зазвичай, нейрони мають велику кількість мітохондрій, накопичення яких особливо важливе в місцях синаптичних контактів. Скупчення мітохондрій у ділянці синапсів відіграє значну роль у підтримці механізмів синаптичної передачі, окрім всього іншого, внаслідок здатності цих органел функціонувати як буферні системи щодо Ca^{2+}. Маючи власний (хоч і обмежений та своєрідний) апарат ДНК, мітохондрії можуть ділитись, зливатись, мігрувати, забезпечувати енергією різноманітні процеси в нейронах, тобто мають окремі динамічні процеси (див. рис. 2). Як показали дані останніх років, координоване злиття мітохондрій сприяє підтриманню стабільності мітохондріальної ДНК (мтДНК) [14–17]. Навпаки, порушення динамічних процесів у мітохондріях може визначати розвиток нейродегенеративних процесів.

Окисні радикали та оксидативний стрес

При здійсненні мітохондріями своєї фізіологічної функції виникає ефект своєрідної відкритої «скриньки Пандори». Мітохондрії є основним продуцентом вільних окисних радикалів (reactive oxygen species – ROS); водночас білки самих цих органел особливо вразливі до дії таких радикалів, тобто, як зазначалось, утворюється своєрідне «хибне коло» щодо пошкодження структури та функції мітохондрій [13, 18].

До числа потенційних мішеней ROS усередині самих мітохондрій можна віднести їх ДНК, ліпіди та білки мембран цих органел. Окремі мітохондрії містять у собі до 1000–10000 копій ДНК, що кодують 13 білків їх дихального ланцюга, 7 із них відносяться до I комплексу, 1 – до III, 3 – до IV і 2 до V комплексу. В мітохондріях є два види рибосомальних РНК і 22 транспортних РНК [19]. Найбільш поширені типи пошкоджень мітохондріальної ДНК – точкові мутації, модифікації і делеції – викликають дисфункцію мітохондрій і запускають механізми апоптозу. Відомо, що пошкодження мітохондріальної ДНК та оксидативний стрес сприяють появі пор (мегаканалів) у мембрані мітохондрій (mitochondrial transition pores – MTP) з наступним вивільненням цитохрому *c* і фактора індукції апоптозу (apoptosis-inducing factor – AIF) із трансмембранного матриксу в цитозоль. Ознаками дисфункції мітохондрій при нейродегенеративних процесах можуть слугувати ультраструктурні зміни в цих органелах, інгібування комплексів їх дихального ланцюга, зниження інтенсивності продукції АТФ, підвищення продукції ROS, інтенсифікація процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), оксидативна модифікація протеїнів, індукція відкриття MTP, делеції в ДНК мітохондрій, порушення їх буферної функції відносно Ca^{2+}, зниження мембранного потенціалу мітохондрій [12]. Враховуючи ту кількість процесів, які забезпечують мітохондрії, не викликає подиву факт незаперечного зв'язку між їх дисфункцією і патогенезом нейродегенеративних захворювань.

Роль мітохондріальної ДНК

мтДНК людини дуже компактна і не містить інтронів. Незважаючи на те, що у власному геномі мітохондрій закодований основний апарат синтезу білків, сам синтез великою мірою залежить від ядра, яке «поставляє» ферменти для реплікації, репарації, транскрипції і трансляції. Ця залежність лежить в основі причин низки недавно відкритих захворювань, що характеризуються вторинними аномаліями мтДНК [20, 21]. Найбільш поширена причина їх мутацій – вільні радикали активних форм кисню, що генеруються самим дихальним ланцюгом. Вони викликають пошкодження клітинних мембран і тим самим сприяють збільшенню швидкості мутацій мтДНК у різних тканинах і органах.

Тканини мозку особливо вразливі до окиснювального пошкодження через високий вміст легкоокиснюваних ненасичених жирних кислот, високої швидкості споживання кисню і відносно низькій концентрації антиоксидантних ферментів порівняно з іншими органами [22, 23]. мтДНК ще більш чутлива до цих пошкоджень, ніж ядерна, через сусідство джерела активних форм кисню (дихального ланцюга), відсутність захисту гістонів і недостатньо ефективної системи репарації, ось чому вона мутує з великою швидкістю. В останні роки переважає точка зору, що саме мутації мтДНК роблять вирішальний внесок у патофізіологічні зміни і, насамперед, нейродегенерацію, пов'язану як з формуванням патологічних станів, так і зі старінням [24, 25]. Крім високої частоти соматичних мутацій, характерною рисою мтДНК також є генетичний поліморфізм. Існують припущення, що поліморфізм мтДНК може створити найтонші відмінності в кодованих нею білках і, таким чином, викликати мінімальні зміни в активності ферментів окисного фосфорилювання і в більшій продукції вільних радикалів. Це могло б зумовлювати у індивідів або у популяції з відповідним генотипом мтДНК ранній початок апоптотичних процесів: накопичення мутацій мтДНК і пошкодження системи окисного фосфорилювання. Навпаки, у популяції з іншим генотипом мтДНК може спостерігатися «корисна» підвищена швидкість окисного фосфорилювання і зменшення утворення активних форм кисню. Поліморфізм мтДНК дає змогу виділити безліч специфічних для кожної популяції генотипів мітохондрій, названих гаплотипами. У Європі розрізняють 9 мітохондріальних гаплотипів (H, I, J, K, T, U, V, W, X) [26, 27].

Спроби прояснити зв'язок специфічного генетичного поліморфізму з клінічними проявами деяких нейродегенеративних захворювань призвели до суперечливих результатів. Відзначається зв'язок поліморфізму мтДНК з ризиком розвитку ХП [28–30]. Отже, незважаючи на очевидну ключову роль мітохондрій у розвитку нейродегенеративних захворювань, усе ще залишається до кінця не з'ясованим, чи є оксидативний стрес і мітохондріальні дисфункції причиною виникнення та прогресування цих захворювань, або ж усі ці порушення – лише наслідки нейродегенерації.

Услід за повідомленням про недостатність комплексу I у чорній субстанції пацієнтів з ХП, аномалії дихального ланцюга були виявлені в мітохондріях скелетних м'язів хворих на паркінсонізм, але дані, отримані різними дослідниками, не узгоджувалися між собою. Потім зниження активності комплексу I було знайдено і в мітохондріях тромбоцитів таких хворих. У цьому випадку результати різних лабораторій збігаються і свідчать про зниження активності комплексу I на 20–25% [26]. На жаль, такий рівень зниження активності комплексу I не дає змоги використовувати його як біомаркер ХП [31]. Крім того, порушення енергетичного обміну при ХП може бути пов'язано зі зниженням активності мітохондріального поліферментного комплексу – (КГД), що каталізує одну з ключових реакцій метаболізму – окиснювальне декарбоксилування кетоглутарату, єдину реакцію циклу Кребса, що призводить до утворення макроергічного зв'язку на субстратному рівні. Інактивація КГД при ХП може викликатися дією вільних радикалів, а може бути зумовлена генетичними порушеннями. Той факт, що MPTP і MPP^+ інгібують КГД *in vitro*, стимулював дослідження активності цього поліферментного комплексу в мозку хворих ХП. Було показано зниження активності КГД у чорній субстанції пацієнтів з ХП і зменшення імунного впливу на його вміст пропорційно ступеню тяжкості захворювання.

PTEN-індукована кіназа 1 (PINK1), убіквітин-Е3-лігаза Parkin (PARKIN) і ген, що кодує однойменний білок, який відіграє ключову роль у захисті клітин від оксидативного стресу (DG-1)

Нещодавно встановлено, що мутації в генах, що кодують такі ензими, як PTEN-індукована

кіназа 1 (PINK1) і убіквітин-Е3-лігаза Parkin (PARKIN), є причинами раннього перебігу ХП з клінічно нерозрізненними фенотипами. Серед найчастіших проявів захворювання виражені ознаки моторного синдрому, зумовлені змінами функціонування нігростріарної зони за наявності або відсутності білкових включень, тілець Леві. В експериментах на клітинних культурах було доведено, що за умов специфічного мітотоксичного стресу спостерігається перехресне функціонування ензимів PINK1 і PARKIN на рівні процесу мітофагії – єдиного сигнального шляху, спрямованого на усунення пошкоджених мітотохондрій [31–33]. Причому отримано докази про наявність дефектного функціонування регуляторного комплекс PINK1 – PARKIN. PARKIN являє собою цитозольну убіквітинлігазу Е3, яка змінює цільові білки для передачі сигналів або протеасомної деградації. PARKIN насамперед функціонує спільно з мітохондріями, оскільки моделі з його дефіцитом демонструють глибокі дефекти морфології та функції мітохондрій [34]. Таким чином, аналіз вмісту убіквітиму показав, що більшість мішеней PARKIN локалізовані в мітохондріях [35].

PARKIN виконує різноманітні функції підтримки нормальної функції мітохондрій, регулюючи їх біогенез і деградацію за допомогою мітофагії [33]. На ранніх стадіях мітохондріальної деградації він рекрутується в пошкодженні або дисфункціонуванні мітохондрії та активується PTEN-індукованою передбачуваною кіназою 1 (PINK1), іншим білком, пов'язаним з ХП, що призводить до убіквітування білків, які взаємодіють із зовнішніми мембранами мітохондрій і наступної протеасомної деградації (рис. 3) [36].

Процес мітофагії видаляє дисфункціональні мітохондрії зі здорового мітохондріального пулу і полегшує їх деградацію наступним аутофагічно-лізосомальним шляхом. На першому етапі білок VPS35 опосередковує деградацію мітохондріальної Е3 убіквітинлігази 1, яка убіквітує мітофузини, діючи як фактор злиття. PINK1, навпаки, пригнічує опосередковане протеїнкіназою А, або цАМФ-залежною протеїнкіназою, вивільнення пов'язаного з динаміном білка

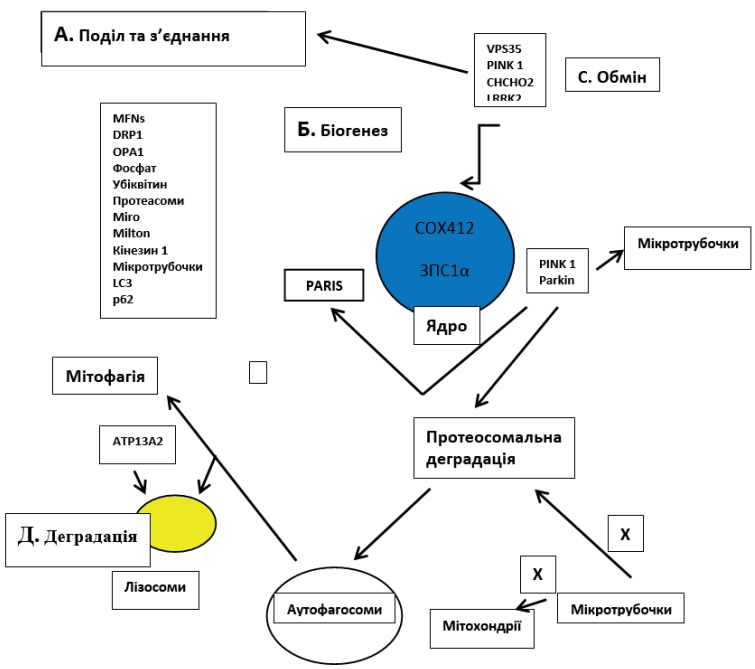


Рис. 3. Мітохондріальна функція білків, пов'язаних із хворобою Паркінсона [36]

1 (Dynamin-related protein 1) з мітохондрій, сприяючи мітохондріальному виділенню. Крім того, кіназа 2 з багатими на лейцин повторами – ген, що кодує білок дардарин, мутації в якому є однією з найпоширеніших генетичних причин спадкової та спорадичної ХП діє на кілька ефекторів злиття та злиття, таких як мітофузин (MFNs), оптична атрофія 1 (OPA1) і динамінподібний білок 1, який відіграє фундаментальну роль у мітохондріальному поділі (D RP1), змінюючи баланс мітохондріальної динаміки. Надалі субстрат Parkin interacting (PARIS), білок, що взаємодіє з RARKIN і його накопичення при мутаціях гена PRKN вважається патогенним фактором, інгібує мітохондріальний біогенез пригніченням експресії γ-активатора 1-α (PGC1α), який активується проліфератором пероксисоми. У стаціонарних умовах PINK1 та PARKIN опосередковують деградацію PARIS фосфорилюванням та убіквітуванням, що призводить до протеосомальної деградації, яка підтримує вміст PGC1α та мітохондріальний біогенез. Під час мітохондріального стресу білок CHCHD2 транслокується до ядра та підвищує експресію ізоформи 4-ї субодиниці мітохондріального комплексу IV (COX4I2). Зрештою білки сімейства Miro (Mitochondrial Rho GTPases) полегшують мітохондріальний транспорт за допомогою іншого адапторного протеїну, протеїну Мілтона та моторного білка кінезин-1. PINK1 і PARKIN сприяють мітофагії дисфункціональних мітохондрій, індукуючи протеасомну деградацію Miro і тим самим зупиняючи мітохондріальний транспорт. Було показано, що LRRK2 не сприяє видаленню білка Miro D. PARKIN, активованого PINK1, убіквітує білки зовнішньої мітохондріальної мембрани, такі як MFN, з котрими аутофагосомний білок, асоційований з мікротрубочками. Легкий ланцюг білка 3 (LC3) зв'язується з p62, убіквітинзв'язуючим білком, що спричинює поглинання дисфункціональних мітохондрій аутофагосоми. Відбувається деградація мітохондрій і зв'язуючого білка, що призводить до їх подальшої деградації в лізосомах.

Мутації PINK1 є другою за частотою причиною ХП після патології, опосередкованої PARKIN, причому деякі з них перекриваються його фенотипом. Локус вперше був ідентифікований у сицилійській родині із ранньою появою ХП, з перебігом, що відрізнявся повільним прогресуванням і стійкою реакцією на леводопу. Завдяки аналізу зв'язків встановлено новий локус у 1p35-p36 [37]. У 2004 р. виявлено асоційований білок, мітохондріальну кіназу 1, PTEN-індуковану кіназу (PINK1) в уражених захворюванням сім'ях, виявивши дві гомозиготні мутації домену кінази [38]. Згодом вони відзначили мутацію PINK1 у італійських хворих на ХП із ранньою появою, у північноамериканських, інших європейських та азіатських популяціях. Частота мутацій визначалася від 4 до 7% при спорадичному ранньому розвитку ХП [39, 40]. Автори під час досліджень культури клітин, PINK1 з'ясували, що він локалізується в мітохондріях [38] і імпортується туди через таргетинг. PINK1 – це серин/треонінкіназа, яка містить критичні регуляторні ділянки. Мутації, що призводять до повної втрати активності кінази, пов'язані з ранньою появою ХП [41]. Найбільш виражено PINK1 функціонує разом з PARKIN у запуску мітофагії, накопичуючись на зовнішній мітохондріальній мембрані за умов пошкодження мітохондрій [41]. Конкретний механізм патогенетичної ролі PINK1 при ХП нині незрозумілий і вимагає подальших досліджень.

Наше експериментальне вивчення паркінсоноподібного стану показало, що мітохондріальна дисфункція більшою мірою проявляється не лише у тканині мозку, але і у вісцеральних органах, зокрема в легенях та серці, що дало змогу передбачити наявність суттєвого впливу модуляції активності мітохондріальних $К_{АТФ}$-каналів та можливе значення генетичних факторів у формуванні мітохондріальної дисфункції [28, 42].

Як уже зазначалося, мутації PARKIN –

найпоширеніша причина аутосомно-рецесивної ХП, особливо на ранньому етапі. PARKIN разом з PINK1 контролює якість нейронів, через активацію мітофагії при пошкодженні мітохондрій [42]. Усі структурно функціональні перебудови в мітохондріях супроводжуються генетично зумовленими процесами, зокрема OPA1-залежною модифікацією крист, що є критичним для адаптації до метаболічного попиту [43]. Наведені уявлення базуються переважно на дослідженнях нервової тканини, хоча доведено, що головними причинами летальності при ХП є переважно бронхопневмонії або серцево-судинна патологія [44]. Таких досліджень значно менше, що не дає можливості сформувати завершену картину механізмів виникнення патологічних змін, що є необхідним для пошуку ефективних шляхів терапії ХП для поліпшення якості життя пацієнтів.

Зміни рівня експресії мРНК гена PINK1 та їх динаміка була односпрямованою в усіх досліджуваних тканинах. Зростання експресії гена PINK1 у довгастому мозку становило – 59,2%; у стріатумі – 71,8%; в тканині серця – 46,8%, а в тканині легень було більшим, ніж на порядок. Отже, в тканинах мозку зміни експресії гена PINK1 були менш вираженими, ніж у легенях та міокарді.

Ген DJ-1 є надзвичайно цікавим об'єктом для дослідження, оскільки має значну кількість сигнальних шляхів у клітині та щонайменше 7 ключових ефектів. Його рецесивні мутації пов'язані з формуванням ювенільного паркінсонізму, котрий хоча піддається певній корекції, однак не до кінця і тривало погіршує якість життя молодих людей. DJ-1 відіграє роль датчика оксидативного стресу. [45]. Він бере участь у низці сигнальних шляхів, включно з контролем морфофункціонального стану мітохондрій та реакцію на оксидативний стрес. Показано, що клітини з високим вмістом DJ-1 стійкі як до нього, так і до нейротоксинів (наприклад 6-OHDA), тоді як нижчий вміст DJ-1 робить клітини вразливими до оксидативного стресу [46].

До основних ефектів DJ-1 в клітині належать такі:

1. Здатність регулювати синтез дофаміну за допомогою прямої активації тирозингідроксилази (TH) та 4-дигідрокси-Lфенілаланіндекарбоксилази (DDC).

2. Можливість регулювати синтез дофаміну за допомогою прямої активації TH та 4-дигідрокси-Lфенілаланіндекарбоксилази.

3. В ядрі він діє як транскрипційний коактиватор NF-kB і подальша транскрипція гена, що кодує мітохондріальні роз'єднувальні білки4 (UCP4). Індуковане UCP м'яке роз'єднання може зменшити виробництво активних форм кисню.

4. Запобігає потенційно токсичній агрегації α-синуклеїну (a-syn) через активацію його деградації за допомогою опосередкованої шапероном аутофагії (CMA).

5. Стимулює ендогенну антиоксидантну систему через активацію головного білок-регулятора або транскрипційного фактора (Nrf2).

6. Підвищує і стабілізує антиапоптичний білок родини Bcl-2, який розташовується на зовнішній мембрані мітохондрій (Bcl-xL), запобігаючи апоптозу.

7. Позитивно регулює функцію екстреного «вимикача» життя клітини (p53). Надмірна експресія DJ-1 зменшує експресію Bax та інгібує апоптоз. DJ-1 також не дає можливості PTEN активувати шлях PI3K / PKB (Akt).

DJ-1 має численні специфічні механізми захисту дофамінергічних нейронів від нейродегенерації при ХП. DJ-1 дикого типу може діяти як датчик оксидативного стресу та антиоксидант; проявляє властивості молекулярного шаперона, гліоксалази, протеази та регулятора транскрипції, який захищає мітохондрії від оксидативного стресу; збільшує експресію мітохондріальних роз'єднуючих білків (UCP 4 і UCP5), що зменшує потенціал мітохондріальних мембран і пригнічує продукції активних форм кисню; стабілізує взаємодію Bcl-xl, регулюючи активність рецептора IP3R, запобігаючи вивільненню

цитохрому *c* та пригнічуючи апоптоз. За умов оксидативного стресу DJ-1 регулює різні фактори транскрипції, включно з Nrf2, PI3K / PKB та p53. Активований стресом Nrf2 контролює антиоксидантні шляхи та метаболічні програми, що ініціюють продукцію НАДФН та АТФ; DJ-1 індукує дисоціацію Nrf2 від його інгібітора Keap1, сприяючи транслокації Nrf2 у ядро та зв'язуванню з елементами антиоксидантної відповіді. DJ-1 комплексно модулює шлях p53: з одного боку відновлює його транскрипційну активність через пряме зв'язування, з іншого – може стимулювати деацетиляцію та пригнічувати транскрипції p53 залежно від контексту. Сукупно ці ефекти зменшують агрегацію α-синуклеїну та олігомеріндуковану нейротоксичність [47–49].

Експериментальні дані показали, що зміни рівня експресії мРНК гена DJ1 при паркінсонізмі були односпрямованими в усіх досліджуваних тканинах, але протилежними щодо PINK 1, а саме її зниження: у довгастому мозку – на 11,4%; у стріатумі – на 19,2%; в тканині серця – у 11,7 раза, а в тканині легень – на 3 порядки (майже до нуля). Отже, попри односпрямованість змін, зниження експресії мРНК гена DJ1 при ХП було більш вираженим не у вісцеральних органах, а у тканинах мозку.

Вважають, що DJ1 безпосередньо пов'язаний з розвитком мітохондріальної дисфункції, є сенсором оксидативного стресу і здатний елімінувати перекисні сполуки самоокисненням, а PINK1 діє як сенсор пошкодження мітохондрій і сприяє цьому процесу при значному на-копиченні [42, 50, 51]. Отже, можна констатувати, що кількісні зміни, котрі виявляються в мітохондріальному апараті досліджуваних тканин та структурні пошкодження органел при ХП, є значною мірою генетично зумовленими і органоспецифічними. Ймовірно, DJ1 та PINK1 можуть залучатися до цього процесу, котрий відбувається, з огляду на встановлений механізм їх впливу, значною мірою завдяки деполяризації мітохондріальних мембран, порушенням імпорту цих білків та підвищеною чутливістю до перекисних сполук, тобто до оксидативного стресу – одного з головних патогенетичних механізмів розвитку ХП, зміни експресії мРНК генів DJ1 та PINK1, безпосередньо пов'язані з участю у формуванні мітохондріальної дисфункції.

Мішені вільних радикалів та мітохондріальної дисфункції

Як вже зазначалось, оксидативний стрес лежить в основі мітохондріальної дисфункції, клітинної загибелі при ХП та значній кількості інших патологічних станів. У його розвитку провідну роль відіграють вільні радикали, котрі можуть сприяти загибелі нервових клітин, і ,відповідно, розвитку ХП. Мішенями вільних радикалів є, насамперед, ліпіди клітинних мембран і мтДНК. Вільні радикали «пропалюють» отвори в клітинних мембранах, через які всередину клітини надходить кальцій, порушуючи кальцій-натрієвий гомеостаз і зрештою ініціюючи апоптоз. Пошодження ДНК порушує ключові функції клітини – синтез енергії і білків. У пацієнтів з ХП виявлено високий відсоток порушень структури мтДНК у дофамінергічних нейронах [52]. Оскільки мітохондрії – основа клітинного дихання, в процесі якого продукуються оксиданти, високий рівень мутацій мтДНК є очікуваним [53, 54].

ВИСНОВКИ

Як причини ХП і її ускладнень активно обговорюється мітохондріальні дисфункції, хоча прямий причинний зв'язок між розвитком захворювання і пошкодженням мітохондрій досі остаточно не доведений. Однак формування фенотипів клінічного перебігу ХП може характеризуватися структурно-морфологічними біомаркерами порушень функціонування мітохондріального апарату в тканинах організму. Вони можуть проявлятися неоднаково на різних стадіях перебігу захворювання – від пресимптоматичної до

розгорнутої – і слугувати для об'єктивізації ефективності патогенетичної терапії.

Нині теорію вільних радикалів розглядають як одну з базових і низка захворювань включно з ХП відноситься до «вільнорадикальних», хоча не всі – до «мітохондріальних». З огляду на це, нейтралізація вільних радикалів, до того як вони викличуть мутації та МД, і репарація отриманих ушкоджень є пріоритетним завданням.

Різноманіття механізмів мітохондріальної дисфункції , її універсальність для багатьох хвороб становлять значний науково-практичний інтерес для формування стратегії діагностики та лікування ХП і інших нейродегенеративних захворювань.

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.

R.V. Rozova, D,S. Krasnenkov, I.M. Karaban

THE ROLE OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF PARKINSON`S DISEASE

[1]O.O. Bogomolets Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv; [2]D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology, NAMS of Ukraine, Kyiv; e-mail: karaban.pd@gmail.com, erozova@ukr.net

A significant part of neurodegenerative disorders may be attributed to so-called mitochondrial diseases. Parkinson's disease (PD), one of the most common neurodegenerative pathologies after Alzheimer's disease, is among those disorders that may be linked to mitochondrial dysfunction. The relationship between PD and mitochondrial disorders was first established in 1989. In the substantia nigra, and subsequently in peripheral tissues of patients with PD, a 25-35% inhibition of the activity of respiratory chain complex I was detected. The identification of an association between reduced complex I activity and the symptoms of PD left open the question of the role of complex I functional insufficiency in the pathogenesis of Parkinsonism. It should be emphasized that the mechanisms underlying PD remain largely unclear to this day. However, several hypotheses regarding its pathogenesis have been proposed. The resolution of these issues remains highly relevant in both physiology and theoretical and clinical medicine.

Key words: neurodegenerative disorders; mitochondrial dysfunction; Parkinson's disease; oxidative stress; mitochondrial DNA; gene PINK1; gene PARKIN; gene DG-1; medulla oblongata; striatum; heart; lungs.

REFERENCES

1. Cehlar O, Njemoga S, Horvath M, Cizmazia E, Bednarikova Z, Barrera EE. Structures of oligomeric states of tau protein, amyloid-β, α-synuclein and prion protein implicated in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and prionopathies. Int J Mol Sci. 2024 Dec 4;25(23):13049. doi: 10.3390/ijms252313049.
2. Ryu D-W, Han K, Cho A-H. Mortality and causes of death in patients with Parkinson's disease: a nationwide population-based cohort study. Front Neurol. 2023; (14): 1236296. doi: 10.3389/fneur.2023.1236296.
3. Shapoval LM, Kopyak BS, Dmytrenko OV, Maysky VO, Mankivska OP, Sagach VF. NO-ergic control of circulatory function in the medulla oblongata of rats with experimental hemiparkinsonism under conditions of long-term 24-hour lighting. Physiol. zh. 2016; 62 (6): 50-9. doi:org/10.15407/fz62.06.050. [Ukrainian].
4. Kozolkin OA, Revenko AV, Medvedklva SO. Parkinson's disease: modern aspects of diagnostics and treatment. Zaporizhzhia: ZDMU; 2017. [Ukrainian].
5. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. Eur J Neurol. 2020 Jan;27(1):27-42. doi: 10.1111/ene.14108.
6. Petrosillo G, Matera M, Casanova G. Mitochondrial dysfunction in rat brain with aging Involvement of complex I, reactive oxygen species and cardiolipin. Neurochem. Int. 2008; 53 (1): 126-31. doi: 10.1016/j.neuint.2008.07.001.
7. Chekman IS, Belenichev VT, Kolesnyk YM, Gorchakova NO, Bukhtiyarova NV, Morguntsova SA. Pharmacology with the basics of pathology. Zaporizhzhia: ZDMU; 2016. [Ukrainian].
8. Khaitovich MV. GABA-ergic neuroprotection: clinical application. Med Ukraine. 2016; (1-2): 33-8. [Ukrainian].
9. Park J-S, Davic RL, Sue CM. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: New mechanistic insights and therapeutic perspective. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018; 18(5): 21. doi: 10.1007/s11910-018-0829-3.
10. Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E, Gaig C, Compta Y, María Jesús Rey MJ. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. Mov Dis. 2014; 29 (8): 1010-8. doi: 10.1002/mds.25776.
11. Piston D, Alvarez-Erviti L, Bansal V, Gargano D, Yao Z, Szabadkai G, et al. DJ-1 is a redox sensitive adapter protein for high molecular weight complexes involved in regulation of catecholamine homeostasis. Hum Mol Genet. 2017; 26 (20): 4028-41. doi: 10.1093/hmg/ddx294.
12. Alqahtani T, Deore SL, Kide AA, Shende BA, Sharma R,

Dadarao Chakole R, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis -an updated review. Mitochondrion. 2023;71:83-92. doi: 10.1016/j.mito.2023.05.007.

13. Onyango IG, Khan SM, Bennett JP, Jr. Mitochondria in the pathophysiology of Alzheimer's and Parkinson's diseases. Front Biosci (Landmark Ed). 2017;22(5):854-72. doi: 10.2741/4521.
14. Burbulla LF, Song F, Mazzulli JR, Zampese E , Wong YC, Jeon S, et al. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. Science. 2017; 57 (6357): 1255-61. doi:10.1126/science.aam9080.
15. Cardoso SM, Oliveira CR. The role of calcineurin in amyloid-betapeptides-mediated cell death. Brain Res. 2005; 1050 (1-2): 1-7. doi:10.1016/j.brainres.2005.04.078.
16. Mao CX, Wen X, Jin S, Zhang YQ. Increased acetylation of microtubules rescues human tau-induced microtubule defects and neuromuscular junction abnormalities in Drosophila. Dis Model Mech. 2017;10(10):1245-52. doi: 10.1242/dmm.028316.
17. Ghebremedhin E, Del Tredici K, Langston JW, Braak H. Diminished tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the cardiac conduction system and myocardium in Parkinson's disease: an anatomical study. Acta Neuropathol. 2009; 118 (6): 777-84. doi: 10.1007/s00401-009-0596-y.
18. Damiano M, Galvan L, Déglon N, Brouillet E. Mitochondria in Huntington's disease. Biochim Biophys Acta. 2010;1802(1):52-61. doi: 10.1016/j.bbadis.2009.07.012.
19. Chen X, Yan SD. Mitochondrial Abeta: a potential cause of metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. IUBMB Life. 2006; 58 (12): 686-94. doi: 10.1080/15216540601047767.
20. Kramar YA. The role of mitochondrial disorders in the development of mental disorders. NeuroNews. 2017; (4): 30-1. [Ukrainian].
21. Arteaga O. Role of antioxidants in neonatal hypoxic-ischemic brain injury: New therapeutic approaches. Int J Mol Sci. 2017; 2 (18): 265-87. doi: 10.3390/ijms18020265.
22. Armogida M, Spalloni A, Amantea D. The protective role of catalase against cerebral ischemia *in vitro* and *in vivo*. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011; 24 (3): 735-47. doi: 10.1177/039463201102400320.
23. Yperzeele L, Shoamanesh A, Venugopalan YV, Chapman S, Mazya MV, Charalambous M, et al. Key design elements of successful acute ischemic stroke treatment trials. Neurol Res Pract. 2023;5(1):1. doi: 10.1186/s42466-022-00221-9.
24. Nikonenko AG. Spatial clustering of *substantia nigra* astrocytes analyzed in rotenone model of hemiparkinsonism. Fiziol Zh. 2022; 68 (5): 10-5. doi: https://doi.org/10.15407/fz68.05.010.
25. Bernardi P. The mitochondrial permeability transition from in vitro artifact to disease target. FEBS J. 2006; 273 (10): 2077-99. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05213.x.
26. Denisova MV, N.A. Strutynska NA, L.A. Mys LA, Korkach YuP, Rozova KV, Sagach VF. Mitochondrial dysfunction in acute cardiotoxic effect of doxorubicin in adult rats. Fiziol Zh. 2023; 69 (6): 3-14. doi:org/10.15407/fz69.06.003. [Ukrainian].
27. Torres-Gonzalez E, Makova KD. Exploring the effects of mitonuclear interactions on mitochondrial DNA gene expression in humans. Front Genet. 2022;13:797129. doi: 10.3389/fgene.2022.797129.
28. Kolyada OK, Vaiserman OM, Karaban IM. Genetic basis of Parkinson's disease (review of literature and own research). J Natl Acad Med Sci Ukraine. 2013; 19 (1): 65-74. [Ukrainian].
29. Chung SJ. Genomic determinants of motor and cognitive outcomes in Parkinson's disease. Parkinson Relat Dis. 2012; 10 (2): 257-60. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.04.025.
30. Mazzarini M, Falchi M, Bani D, Migliaccio AR. Evolution fnd new frontiers of histology in bio-medical research. Microsc Res Tech. 2021; 84(2):217-37. doi: 10.1002/jemt.23579.
31. Guidelines for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease. NeuroNews [Internet]. 2017. Available at: https://neuronews.com.ua/ua/archive/2017/9%2892%29/pages-33-
32. 58/rekomendaciyi-shchodo-diagnostiki-ta-likuvannya-hvorobiparkinsona#gsc.tab=0.
33. McWilliams TG, Barini E, Pohjolan-Pirhonen R, et al. Phosphorylation of Parkin at serine 65 is essential for its activation *in vivo*. Open Biol. 2018;8(11):180108. doi: 10.1098/rsob.180108.
34. Paddock C. Scientists confirm the role of 'molecular switch' in Parkinson's disease. Med News Today, 2018; Nov. 9. Link: www.umj.com.ua/uk/novyna-133612-molekulyarnye-aspekty-patogeneza-bolezni-parkinsona.
35. Scarffe LA, Stevens DA, Dawson VL, Dawson TM. Parkin and PINK1: much more than mitophagy. Trends Neurosci. 2014; 37 (6):315-24.
36. Sarraf SA, Raman M, Guarani-Pereira V, Sowa ME, Huttlin EL, Gygi SP , Harper JW. Landscape of the PARKIN-dependentu biquitylome in response to mitochondrial depolarization. Nature. 2013;496(7445):372.
37. Park J-S, Davic RL, Sue CM. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: New mechanistic insights and therapeutic perspective. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018; 18(5): 21. doi: 10.1007/s11910-018-0829-3.
38. Kolicheski A, Turcano P, Tamvaka N, McLean PJ, Springer W, Savica R, Ross OA. Early-onset Parkinson's disease: Creating the right environment for a genetic disorder. J Parkinson Dis. 2022;12(8):2353-67. doi: 10.3233/JPD-223380.
39. Qin P, Sun Y, Li L. Mitochondrial dysfunction in chronic neuroinflammatory diseases (Review). Int J Mol Med. 2024;53(5):47. doi: 10.3892/ijmm.2024.5371.
40. Bonifati V, Rohé CF, Breedveld GJ. Italian Parkinson

Genetics Network. Early-onset Parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. Neurology. 2005; 65 (1): 87-95. doi:10.1212/01.wnl.0000167546.39375.82.

41. Koyano F, Okatsu K, Kosako H, Tamura Y, Go E, Kimura M, et al. Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. Nature. 2014;510(7503):162-6. doi: 10.1038/nature13392.
42. Truban D, Hou X, Caulfield TR. PINK1, Parkin, and mitochondrial quality control: what can we learn about Parkinson's disease pathobiology? J Parkinson Dis. 2017; 7 (1), 13-29. doi: 10.3233/JPD-160989.
43. Rub C, Wilkening A, Voos W. Mitochondrial quality control by the Pink1/Parkin system. Cell Tissue Res. 2017; 367 (1): 111-23. doi: 10.1007/s00441-016-2485-8.
44. Patten DA, Wong J, Khacho M, Soubannier V, Mailloux R, PilonLarose K, et al. OPA1-dependent cristae modulation is essential for cellular adaptation to metabolic demand. EMBO J. 2014 18; 33(22): 2676-91. doi: 10.15252/embj.201488349.
45. Karaban IN. Parkinson`s disease: pathogenetic aspectse drug therapy and clinical course. Int Neurolog J. 2011; 6 (44): 31-38.
46. Yu D, Pan HX, Zhang RG, Li Y, Nie X. Nucleus DJ-1/Park7 acts as a favorable prognostic factor and involves mucin secretion in invasive breast carcinoma in Chinese population. Int J Clin Exp Med. 2017; 10(4): 6558-67. doi: 10.1007/s10863-019-09798-4.
47. Inden M, Kitamura Y, Takahashi K, Takata K, Ito N, Niwa R, et al. Protection against dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease-model animals by a modulator of the oxidized form of DJ-1, a wild-type of familial Parkinson's disease-linked PARK7. J Pharmacol Sci. 2011; 117(3): 189-203.DOI: 10.1254/jphs.11151fp.
48. Ariga H, Takahashi-Niki K, Kato I, Maita H, Niki T, Iguchi-Ariga SM. Neuroprotective function of DJ-1 in Parkinson's disease. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:683920. doi: 10.1155/2013/683920.
49. Xiong N, Long X, Xiong J. Mitochondrial complex I inhibitor rotenone-induced toxicity and its potential mechanisms in Parkinson's disease models. Crit Rev Toxicol. 2012; 42(7): 613-32. doi: 10.3109/10408444.2012.680431.
50. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2017; 124(8): 901-5. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
51. Maita C, Maita H, Iguchi-Ariga SM, Ariga H. Monomer DJ-1 and its N-terminal sequence are necessary for mitochondrial localization of DJ-1 mutants. PLoS One. 2013;8(1):e54087. doi: 10.1371/journal.pone.0054087.
52. Rozova K, Putii Y. Is there an organ-specific expression of candidate genes (Dj1, PINK1) in tissues of the organism under experimental parkinsonism and its pathogenetic therapy? Sci Rev. 2021; 1 (36): 31-7. doi: 10.31435/rsglobal_sr/30012021/7378.
53. Katunina EA. Antioxidant therapy in the complex treatment of Parkinson's disease. [Internet]. 2010. Available at: http://www.pandia.ru/text/77/28/96957.php.
54. Filograna R, Beltramini M, Bubacco L, Bisaglia M. Antioxidants in Parkinson's disease therapy: A critical point of view. Curr Neuropharmacol. 2016; 14(3): 260-71. doi: 10.2174/1570159X13666151030102718.
55. Shtanova LYa, Veselsky SP, Yanchuk PI, Tsymbalyuk OV, et al. Benzodiazepine derivative methanindiazenone modulates lipid metabolism in the liver of rats with rotenone-induced Parkinson's syndrome. Fiziol Zh. 2023; 69 (6): 77-87.doi.org/10.15407/fz69.06.077.

Матеріал надійшов до редакції 17.03.2026