

УДК 612.825.8:616.89–008.46+577.352.4

© Колектив авторів, 2012.

**РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ У РОЗВИТКУ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА****Є.В. Кравенська, В.В. Чоповська, О.М. Яворська, О.О. Лук'янець***Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, лабораторія біофізики іонних каналів, відділ загальної фізіології нервової системи (зав. – проф. д.б.н. О.О. Лук'янець), м. Київ.***THE ROLE OF MITOCHONDRIA IN ALZHEIMER'S DISEASE****E.V. Kravenska, V.V. Chopovska, V.A. Yavorsky, E.A. Lukyanetz****SUMMARY**

Alzheimer's Disease (AD) is manifested in the progressive neurodegenerative disorder, characterized by clinically progressive deterioration of cognitive functions, memory loss and changes in behavior and personality. The review considers the role of mitochondria in the development of AD and the prospects of treating this disease.

**РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА****Е.В. Кравенська, В.В. Чоповська, Е.Н. Яворская, Е.А. Лукьянец****РЕЗЮМЕ**

Болезнь Альцгеймера (БА) проявляется в прогрессирующем нейродегенеративном расстройстве, которое характеризуется клинически прогрессирующим ухудшением когнитивных функций, потерей памяти и изменений в поведении и личности. В обзоре рассматривается роль митохондрий в развитии БА и перспективы лечения этого заболевания.

**Ключові слова: хвороба Альцгеймера, бета-амілоїд, кальцій, нейрони гіпокампу, мітохондрії.**

Хвороба Альцгеймера (ХА) проявляється в прогресивному нейродегенеративному розладі, що характеризується клінічно прогресивним погіршенням когнітивних функцій, втратою пам'яті і змін в поведінці і особистості. Патологічні ознаки захворювання характеризуються при розтині наявністю бляшок у мозку, які складаються з позаклітинних білкових агрегатів β-амілоїду (Ав), внутрішньоклітинних нейрофібрилярних клубків (NFT), що формуються із мікротрубочок пов'язаних з гіпер-фосфорильованим t-протеїном, у вигляді ниткоподібних агрегатів, і зменшення об'єму кори головного мозку у зв'язку з великою втратою нейронів. На сьогоднішній день не існує єдиної теорії, яка пояснює виникнення та розвиток усього спектру аномалій, що супроводжують ХА. Втім, існують ряд досліджень, які проливають світло на ті чи інші аспекти цього захворювання. В цьому огляді ми зупинимось на мітохондріальному аспекті захворювання.

Першочерговим «індикатором» порушень, які супроводжують ХА (ще до появи клінічних симптомів патології) є синапси, які потребують значного енергозабезпечення. Тому, зміни функціонування енергопродуруючих структур – мітохондрій, і можуть бути ваговою причиною розладу нормальної роботи синапсів за умов розвитку ХА. Існує багато даних щодо порушень функцій мітохондрій при розвитку ХА. В основному, вони пов'язані із порушеннями функції дихального ланцюга мітохондрій, їх кальцій-депонуєючої функції та ряду мітохондріальних ферментів. Так, є дані про значне виснаження запасів НАД<sup>+</sup> за умов розвитку ХА. Про це свідчать полі(АДФ-рибоза)-полімераза

та полі(АДФ-рибоза), виявлені у лобній та скроневій корі великих півкуль хворих. Як виявилось, ХА супроводжується також порушенням експресії мітохондріальних генів. Зокрема, з'ясувалося, що у скроневій ділянці кори великих півкуль пацієнтів з ХА кількість мРНК комплексу I, цитохромоксидази (у т.ч., ядерної) та АТФази зменшується. Продемонстровано супресію мітохондріальних генів комплексу I та підсилену експресію генів комплексів III і IV у зразках мозку пацієнтів як на ранній, так і на пізній стадії розвитку ХА. Крім того, з використанням гомогенату сенільних бляшок виявлено тенденцію до зміни активності НАДН-дегідрогенази (частини комплексу I). На ізольованих мітохондріях мозку шурів показано безпосередній вплив в-амілоїду на мітохондріальне дихання, синтез АТФ, а також діяльність ферментів, що беруть участь в енергетичному обміні.

Розвиток ХА також супроводжується зниженням активності мітохондріальних ферментів, зокрема, гексокінази та фосфофруктокінази, що відіграють важливу роль у гліколізі, піруватдегідрогенази і α-кетоглутаратдегідрогенази, задіяних у цикл Кребса, а також цитохромоксидази – компонента дихального ланцюга. Спостерігається послаблення функціонування α-кетоглутаратдегідрогенази, активність якої краще корелює зі ступенем когнітивних порушень, ніж кількість амілоїдних бляшок або нейрофібрилярних тяжів

Мітохондріальна ДНК є чутливою до метаболічних потреб нейронів та кодує рівень мРНК для субодиноць I та III цитохромоксидази. За умов ХА він зменшується у нейропатологічних областях мозку (скронева ділянка неокортексу), проте не змінюється у відносно інтактній первинній сенсорній

та моторній корі.

Без сумніву, однією з ланок патогенезу ХА є порушення регуляції внутрішньоклітинної  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналізації, що має місце на початковій стадії патології, ще до розвитку її основних симптомів. На користь цього свідчать нетипові зміни у процесах регуляції  $\text{Ca}^{2+}$  та підвищення синтезу нейротоксичної форми в-амілоїду, а також мутації його білка-попередника та пресеніліну-1. Підвищена акумуляція внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  викликає накопичення в-амілоїду та гіперфосфорилування  $\tau$ -білка, а також загибель нейронів.

Патогенез ХА також включає в себе активацію пори неспецифічної проникності (ПНП) мітохондрій, що, як правило, передують загибелі клітин. ПНП це мультипротеїновий комплекс мембран мітохондрій відповідальний за регуляцію транспорту іонів та білків, а отже, задіяний у підтриманні внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостазу. На ранній стадії розвитку патологічних явищ, що супроводжують ХА, порушення процесів окиснення та інші процеси можуть призвести до незворотного відкриття мітохондріальної пори, що викликає апоптоз. За деякими даними,  $\beta$ -амілоїд також здатний безпосередньо впливати на проникність пори мітохондрій.

Окисний стрес та утворення вільних радикалів тісно пов'язані з патогенезом ХА. Депонування в-амілоїду стимулює синтез  $\text{H}_2\text{O}_2$  у культурах клітин, а також призводить до індукції оксидативного стресу. Припускається, що вікові коливання протеолітичного процесінгу білка-попередника в-амілоїду відіграють головну роль у підсиленні окисного стресу у нейронах за умов ХА. Цей процес призводить до клітинної смерті, що проявляється як когнітивне порушення та розвиток патології мозку. Досі не зрозуміло, чи є оксидативний стрес першочерговим явищем, чи він є результатом вторинної відповіді, пов'язаної з нейродегенерацією, викликаною ХА.

Показано також, що важливу роль у розвитку індукованих  $\beta$ -амілоїдом мітохондріальних дисфункцій та загибелі нейронів відіграє оксид азоту (NO), синтезований цими ж органелами [4]. Втім, роль даної сполуки у регуляції мітохондріального гомеостазу на сьогодні досліджена недостатньо.

Відомо, що ексайтотоксичність частково пов'язана з гіперактивацією NMDA-рецепторів, надмірним поглинанням  $\text{Ca}^{2+}$ , утворенням вільних радикалів, а також стимуляцією протеолітичних процесів, задіяних у пошкодження і загибель нейронів. Існує кілька доказів задіяності ексайтотоксичності у патогенез ХА: індукція окисного стресу і підвищення концентрації внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  під впливом  $\beta$ -амілоїду; підвищення активності NMDA-рецепторів під впливом  $\beta$ -амілоїду; супресія переносників глутамату за умов ХА; інгібування зворотного

поглинання глутамату під впливом в-амілоїду; гіперфосфорилування  $\tau$ -білка у зв'язку з активацією NMDA-рецепторів; попередження внутрішньопокампального надходження в-амілоїду за допомогою антагоністу NMDA-рецепторів мемантину [5]; клінічна ефективність мемантину. Експерименти свідчать про аномальний процесінг білка-попередника  $\beta$ -амілоїду, а також підвищену схильність нейронів до апоптозу та ексайтотоксичності.

Не зважаючи на актуальність боротьби із захворюванням, на сьогоднішній день не існує повноцінного фармакологічного підходу щодо діагностики та лікування ХА. Втім, варто відзначити результати, отримані завдяки деяким профілактичним заходам – антиоксидантній та протизапальній терапії, стабілізації мітохондріальної динаміки, а також використання препаратів, здатних знижувати рівень холестерину.

Зокрема, на додаток до природних вітамінів, на даний час тривають дослідження інших препаратів, що проявляють антиоксидантні властивості. Одним з таких є коензим  $\text{Q}_{10}$  (убіхінон) – білок, відповідальний за перенесення електронів з комплексів I і II дихального ланцюга з їх наступним окисненням та відновленням. Дослідження вказують на потенційно нейропротекторний ефект коензиму  $\text{Q}_{10}$ , зокрема, редукцію утворення вільних радикалів, послаблення пошкоджуючої дії активних форм кисню, стабілізацію функцій мітохондрій. Тим не менше, існують значні перешкоди на шляху клінічного застосування коензиму  $\text{Q}_{10}$ . Інша сполука – похідне убіхінону – відома як MitoQ. Як і коензим  $\text{Q}_{10}$ , MitoQ інгібує синтез активних форм кисню, підтримує процес окисного фосфорилування, зберігає структурну цілісність мітохондрій і, в кінцевому підсумку, запобігає загибелі клітин. До того ж, MitoQ не має тих самих клінічних недоліків, що й коензим  $\text{Q}_{10}$ .

З метою лікування ХА у майбутньому планується застосування й інших антиоксидантів – ацетил-L-карнітину та R- $\alpha$ -ліпоевої кислоти. Різні комбінації цих препаратів знижують клітинні ушкодження під впливом активних форм кисню, зокрема, є запобіжними щодо мітохондріальних патологій за умов модельної ХА на тваринах.

Вважається, що окрім згаданих антиоксидантів, здатністю запобігати мітохондріальні пошкодження має препарат димебон. Зокрема, є дані, що димебон зв'язується з мітохондріальною порою та блокує її проникність [1]. Втім, хоча димебон продемонстрував безпрецедентні результати лікування початкової, відносно помірної II фази у пацієнтів з неважкою формою ХА, нещодавно проведені масштабні клінічні дослідження III фази захворювання здивували подібністю результатів контрольної та дослідної (за умов застосування димебону) груп.

Білки теплового шоку, зростання кількості яких можна досягнути за допомогою дієти, експресуються у коркових, стріарних та гіпокампальних нейронах за ХА. Ці сполуки мають цитопротекторні функції в умовах нейродегенеративних захворювань та старіння.

Деякі дослідження *in vivo* та *in vitro* продемонстрували нейропротекторний потенціал енергетичних субстратів щодо нейрональних ушкоджень, індукованих ексайтотоксичністю, оксидативним стресом та пригніченням метаболізму. Піруват виконує нейропротекторну функцію щодо глутамат-опосередкованого пошкодження клітин [6].

Нещодавно було показано, що підвищення концентрації білка  $\beta$ -амілоїду відбувається в результаті порушення базового рівня активності молекул сигнального шляху інсуліну в мозку [2, 7]. Ці дослідження дозволили вченим умовно віднести ХА до діабету третього типу. Як відомо, фермент під назвою сиртуїн (Sirt3), що міститься в мітохондріях, збільшується в мускулатурі хворого цукровим діабетом, а це може провокувати резистентність до інсуліну [3]. Дослідження показали чіткий зв'язок між стійкістю клітин до інсуліну і хворобою Альцгеймера [2, 7]. Антидіабетичний препарат ексенатід (exendin-4) нормалізував активність молекул сигнальних шляхів інсуліну в мозку і суттєво покращував когнітивну функцію у дослідних тварин [2].

Таким чином, порушення енергетичного та  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостазу мітохондрій на сьогодні розглядається в якості ймовірного патогенного механізму перебігу ХА та є однією з основних терапевтичних мішеней у лікуванні цієї патології.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Bachurin S.O., Shevtsova E.P., Kireeva E.G., Oxenkrug G.F., Sablin S.O. Mitochondria as a target for

neurotoxins and neuroprotective agents // Ann.N.Y.Acad.Sci. - 2003. - 993. - P. 334-344.

2. Bomfim T.R., Forny-Germano L., Sathler L.B., Brito-Moreira J., Houzel J.C., Decker H., Silverman M.A., Kazi H., Melo H.M., McClean P.L., Holscher C., Arnold S.E., Talbot K., Klein W.L., Munoz D.P., Ferreira S.T., De Felice F.G. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated Abeta oligomers // J.Clin.Invest - 2012. - 122. - P. 1339-1353.

3. Jing E., Emanuelli B., Hirschey M.D., Boucher J., Lee K.Y., Lombard D., Verdin E.M., Kahn C.R. Sirtuin-3 (Sirt3) regulates skeletal muscle metabolism and insulin signaling via altered mitochondrial oxidation and reactive oxygen species production // Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A - 2011. - 108. - P. 14608-14613.

4. Keil U., Bonert A., Marques C.A., Strosznajder J.B., Muller-Spahn F., Muller W.E., Eckert A. Elevated nitric oxide production mediates beta-amyloid-induced mitochondria failure // Pol.J.Pharmacol. - 2004. - 56. - P. 631-634.

5. Lipton S.A. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond // Nat.Rev.Drug Discov. - 2006. - 5. - P. 160-170.

6. Massieu L., Del R.P., Montiel T. Neurotoxicity of glutamate uptake inhibition *in vivo*: correlation with succinate dehydrogenase activity and prevention by energy substrates // Neuroscience - 2001. - 106. - P. 669-677.

7. Talbot K., Wang H.Y., Kazi H., Han L.Y., Bakshi K.P., Stucky A., Fuino R.L., Kawaguchi K.R., Samoyedny A.J., Wilson R.S., Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wolf B.A., Bennett D.A., Trojanowski J.Q., Arnold S.E. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline // J.Clin.Invest - 2012. - 122. - P. 1316-1338.