

ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 57.011,57.023,57.024

РОЛЬ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ
ДНК В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

© 2020 г. В. С. Сухоруков^{1, *}, А. С. Воронкова¹, Н. А. Литвинова²,
Т. И. Баранич^{1, 2}, С. Н. Иллариошкин¹

¹Научный центр неврологии, Москва, 125367 Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, 117997 Россия

*e-mail: vsukhorukov@gmail.com

Поступила в редакцию 30.04.2019 г.

После доработки 15.05.2019 г.

Принята к публикации 28.06.2019 г.

Статья представляет собой обзор быстро растущего числа научных исследований роли митохондриальной ДНК (мтДНК) в реализации индивидуального риска развития болезни Паркинсона. В этом отношении отдельно рассмотрены наследуемые мутации мтДНК, варианты ее полиморфизма *de novo*, гаплогрупповой полиморфизм и накопление соматических мутаций митохондриального генома. Из анализа рассмотренных источников следует, что наиболее доказанными факторами риска развития болезни Паркинсона на текущий момент следует считать гаплогрупповые особенности и число копий мтДНК. Данные о соответствующем значении соматических мутаций мтДНК, ее наследственных вариантах и мутациях *de novo* в этом отношении остаются спорными и требуют тщательного изучения в первую очередь на животных и клеточных моделях.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальная ДНК, болезнь Паркинсона, нейродегенерация.

DOI: 10.31857/S0016675820040141

РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Многочисленные исследования представляют все большее число доказательств важной роли митохондриальной дисфункции в патогенезе нейродегенеративных болезней пожилого возраста. Среди публикуемых на эту тему работ значительное количество посвящено таким нарушениям при болезни Паркинсона.

Митохондрии – это облигатные органеллы цитоплазмы любой эукариотической клетки, выполняющие огромное количество функций: биосинтез гема, орнитинный цикл (Кребса–Хензелейта), регуляция апоптоза, регуляция распределения кальция в клетке, синтез стероидов, участие в противовирусной защите, регуляция процессов клеточной дифференцировки и пролиферации и другие. Однако нет сомнений, что наиболее известной среди них является организация аэробного дыхания в клетке и синтез АТФ. Понимание критического значения полисистемных митохондриальных нарушений, выявление целого ряда генетически обусловленных “митохондриальных болезней”, активное развитие соответствующих средств диагностики и лечения привели к созданию целого направления, объединяемого понятиями “митохондриальная патология” и “митохондриальная медицина” [1, 2].

Высокая метаболическая активность допаминергических нейронов среднего мозга обуславливает их особую зависимость от продукции АТФ в митохондриях [3, 4]. Поэтому неудивительно, что растет число сообщений о связи болезни Паркинсона с нарушениями митохондриальных белков, кодируемых как ядерной, так и митохондриальной ДНК [5, 6]. В частности показано, что ингибиторы комплекса I дыхательной цепи (и вероятно других функций митохондрий) N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин и ротенон вызывают поражение допаминергических нейронов среднего мозга и развитие симптомов паркинсонизма [7, 8].

Моногенные формы болезни Паркинсона связаны с мутациями в ядерных генах, кодирующих именно митохондриальные белки: паркин, PINK1 и DJ1 [9, 10]. Кроме того существенную роль в патогенезе болезни Паркинсона играет нарушение систем белкового транспорта через митохондриальную мембрану [11].

КЛИНИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ
МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

Помимо процитированных выше и других подобных работ появляется все больше данных о значимости при изучении патогенеза этого забо-

левания анализа роли нарушений митохондриальной ДНК (мтДНК). Так например появились сведения о том, что значительное снижение копий мтДНК имеет место как в клетках периферической крови, так и в *pars compacta substantia nigra* у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона [12]. Митохондрии обладают собственным автономным геномом, который представлен несколькими копиями (100–10000 на клетку, что зависит от ее энергетического потребления) суперспирализованной двуцепочечной кольцевой ДНК. У человека объем мтДНК составляет ~16569 пар нуклеотидов [13]. Все полипептиды, синтезируемые на мтДНК, являются субъединицами электронно-транспортной цепи окислительного фосфорилирования. Семь генов (*MTND1*, *MTND2*, *MTND4L*, *MTND4*, *MTND5*, и *MTND6*) кодируют субъединицы респираторного комплекса I (НАДФ-дегидрогеназы или НАДФ-убиквинон оксидоредуктазы); один ген (*MTCYB*) кодирует компоненты комплекса III (убиквинон цитохром С-оксидаза); три гена (*MTCO1*, *MTCO2* и *MTCO3*) кодируют составляющие комплекса IV (цитохром С-оксидазы, или COX); и два гена (*MTATP6* и *MTATP8*) кодируют субъединицы респираторного комплекса V (АТФ-синтазы) [14].

По сравнению с ядерным митохондриальный ген высоко эффективен — около 93% его являются кодирующими генами. Большинство генов — смежные и разделены одной-двумя некодирующими парами нуклеотидов. Некоторые гены могут перекрываться между собой, к примеру гены субъединиц АТФ-синтазы: *MTATP6* и *MTATP8*. В мтДНК существует только один принципиально некодирующий участок — контрольный регион (D-петля), он же является самым вариабельным [15].

Каждая клетка содержит тысячи копий митохондриальной ДНК. При этом митохондриальный генотип клетки неоднороден: различные варианты последовательности мтДНК сосуществуют в разных пропорциях внутри одной клетки. Это явление получило название гетероплазмии. Гетероплазмия является основой многих фенотипических индивидуальных особенностей организма. Согласно некоторым данным каждый четвертый новорожденный является носителем гетероплазмических вариантов, унаследованных от матери [16].

Генные варианты мтДНК можно подразделить на четыре категории по сроку возникновения: 1) гаплогруппы — микроразнообразно закрепленные этноспецифические группы полиморфизмов мтДНК; 2) варианты, возникшие в недавних поколениях по материнской линии; 3) варианты *de novo*, появившиеся в яйцеклетке до или после оплодотворения; 4) соматические мутации. Разные типы вариантов оказывают различное по силе влияние на функцию митохондрий. Например гаплогруппы принято относить к полиморфным

вариантам условно безвредной категории: поскольку возраст гаплогрупп исчисляется тысячами, они очевидно не могут нести в себе явной патологической направленности. Тем не менее некоторые сочетания гаплогрупп и патологических мутаций в ядерном или митохондриальном геноме обладают кумулятивным эффектом [17]. Роль соматических вариантов, вариантов, унаследованных от матери и мутаций *de novo* в развитии патологии на организменном уровне спекулятивна и нуждается в более объективных исследованиях.

НАСЛЕДУЕМЫЕ МУТАЦИИ И ВАРИАНТЫ *de novo*

Многие передаваемые от матери мутации мтДНК (или соответствующие им мутации, *de novo*) являются причиной уже упомянутых митохондриальных болезней: таких как синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия с “рваными” красными волокнами в скелетных мышцах), MELAS, NARP, Пирсона, Лебера, Кернса—Сейра, “офтальмоплегия +”, митохондриальные миопатии и многие другие. Перечень заболеваний и ассоциированных с ними мутаций мтДНК постоянно растет, что регулярно отражается в крупнейшей базе данных www.mitomap.org. Так на момент подготовки нашей статьи (февраль 2019 г.) описано 739 точечных мутаций мтДНК, связанных с развитием митохондриальных болезней. Динамику пополнения этих знаний можно проиллюстрировать следующим фактом: в октябре 2012 г. таких мутаций было известно немногим более двухсот.

Первые свидетельства влияния индивидуальных мутаций мтДНК на развитие болезни Паркинсона были получены еще в 90-х гг. прошлого века, в частности были описаны варианты в рибосомальной РНК митохондрий (G3196A) и в генах тРНК (T4336C) [18, 19]. Сегодня уже не вызывает сомнений тот факт, что митохондриальная дисфункция — это важный патологический механизм нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона. Известно, что подверженность патологическим мутациями мтДНК зависит от энергопотребления органа: в организме нервная и мышечная системы занимают особое место по энергозатратам. Энцефаломиопатии являются наиболее распространенной группой митохондриальных заболеваний, отражая патологии именно нервных и мышечных тканей. Наиболее разрушительные мутации мтДНК обычно проявляются еще в детском возрасте, поскольку организм не способен компенсировать серьезные дефекты дыхательной цепи. Однако при мутациях средней тяжести распространены адаптивные явления: это может быть компенсаторная пролиферация митохондрий [20], метаболические изменения (усиление гликолиза или снижение потребления кислорода) [21], при выраженной гетероплазмии — усиление

митоптоза и митофагии, направленных на снижение содержания патогенных копий мтДНК [22]. Такие адаптационные изменения организма могут маскировать наличие патологических мутаций мтДНК на протяжении десятилетий. Однако в процессе старения организма компенсаторные ресурсы постепенно истощаются, что приводит к декомпенсации и нейродегенеративным проявлениям, в частности к болезни Паркинсона.

Значительное число исследований [23–29] посвящено полиморфизмам комплекса I, связь повреждений которого с развитием болезни Паркинсона наиболее хорошо изучена [30, 31]. При этом часть описанных в этих работах вариантов мтДНК встречаются также и при других проявлениях митохондриальной патологии, например при онкологических процессах [32].

Специфических мутаций, достоверно ассоциированных с развитием болезни Паркинсона, на сегодняшний день не выявлено. Скорее всего это связано с тем, что нейродегенеративные заболевания — чаще всего комплексные явления, не имеющие ничего общего с моногенными патологиями. Митохондриальная дисфункция, безусловно является одним из ключевых факторов патогенеза болезни Паркинсона, однако может ли она служить первопричиной данного заболевания — тема для исследований на животных и клеточных моделях в ближайшие годы.

ГАПЛОГРУППОВОЙ ПОЛИМОРФИЗМ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК И РИСК БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Все более активно в научной литературе обсуждаются данные о клиническом значении индивидуальных гаплогрупповых различий мтДНК [33]. В контексте настоящей статьи особенно важно отметить данные о том, что различные варианты гаплогрупповых особенностей связаны с индивидуальным риском нейродегенеративных процессов [34–37]. В научной литературе идет активное накопление данных о связи гаплогрупповых особенностей с болезнью Альцгеймера [38] и болезнью Гентингтона [39], с Леберовской врожденной оптической невропатией [40].

Впервые связь гаплогрупповых особенностей с риском развития нейродегенеративных заболеваний была отмечена группой Д. Уоллеса в 1993 г. Было обнаружено, что митохондриальная мутация A4336G в гене глициновой тРНК встречалась у 3.2% пациентов с болезнью Альцгеймера, в 5.3% случаев при болезни Паркинсона и в 6.8% сочетанных случаях этих двух заболеваний; при этом в контрольной группе данная мутация определялась только в 0.4% случаев [19]. Появившийся в Европе примерно десять тыс. лет назад этот вариант называется сейчас гаплогруппой H5a. Его

связь с повышенным риском развития нейродегенеративных заболеваний была впоследствии неоднократно подтверждена, как и корреляции (положительные или отрицательные) с ним других гаплогрупповых вариантов мтДНК [37]. Так наличие гаплогруппы H сопряжено с повышенной вероятностью развития болезни Паркинсона, в то же время для носителей гаплогрупп J и Uк характерен пониженный риск этого заболевания [29, 41, 42].

Гаплогруппа H — наиболее распространенная группа в европейском населении. Именно к этой группе относится референсный митохондриальный геном (Кембриджская эталонная последовательность) [43]. В связи с этим рассматривать данную группу как фактор риска резонно лишь в тех популяциях, где ее распространенность низка. Процентное содержание носителей H в российских популяциях на текущий момент достоверно не установлено.

Принято считать, что гаплогруппа J приводит к митохондриальному разобщению или свободному окислению [44]. Это явление, при котором перенос электронов по дыхательной цепи слабо сопряжен с фосфорилированием АДФ. В результате чего энергия, генерируемая при окислении, выделяется в виде теплоты. Свободное, неокислительное фосфорилирование является одним из механизмов терморегуляции. В организме человека в норме имеется специальная ткань — бурый жир (особенно развитый в постнатальном периоде), митохондрии которого работают по разобщающему принципу [45]. Предполагают, что гаплогруппа J возникла в качестве адаптации к низкому температурному режиму [46].

Для носителей гаплогруппы Uк характерны повышенная интенсивность окислительного фосфорилирования и, соответственно, повышенный энергетический потенциал митохондрий [36].

Достоверная связь между принадлежностью к определенным гаплогруппам мтДНК и риском развития болезни Паркинсона была обнаружена у киприотов [47], гетерогенность которых связана со смешением нескольких популяций Восточной и Южной Европы, а также Западной Азии. Эта гетерогенность иллюстрируется и высоким гаплогрупповым разнообразием мтДНК. При этом гаплогруппа K, для которой, как уже указывалось [9, 48], описана связь с пониженным риском болезни Паркинсона, особенно распространена среди киприотов на фоне относительного снижения частоты гаплогруппы H. Особенно следует отметить, что в цитируемой работе кипрских исследователей у 230 пациентов в сравнении с 457 здоровыми была изучена связь гаплогрупповых особенностей не только с частотой болезни Паркинсона, но также и с возрастом дебюта этого заболевания и характером некоторых его клинических проявлений. До-

стоверной связи заболеваемости с гаплогруппой К авторы не выявили. Было обнаружено значительное снижение числа больных с гаплогруппой U. Однако в этом случае использование поправки Бонферрони не смогло исключить наличие ложноположительного результата, кроме того после стратификации по полу указанная связь не сохранилась.

Для увеличения частоты независимой переменной и повышения статистической мощности исследования авторы скомбинировали гаплогруппы мтДНК в кластеры и суперкластеры на основании их эволюционной общности. При этом у женщин были обнаружены достоверные протективные в отношении развития болезни Паркинсона значения для кластера NWX1 ($OR = 0.26$, p -value = 0.006) и суперкластера LMN ($OR = 0.34$, p -value = 0.01). Кроме того, принадлежность пациентов к носителям суперкластера UKJT была достоверно связана с более поздним дебютом заболевания, причем эта связь была сильнее выражена у женщин — у последних вероятность отсроченного дебюта была в 13 раз выше, чем у женщин с гаплогруппой H. И только у женщин была выявлена достоверная связь суперкластера R с более поздним сроком возникновения признаков болезни Паркинсона. Авторы пришли к заключению, что пол является сильным модификатором связи гаплогрупп мтДНК с вероятностью и возрастом проявления болезни Паркинсона. Они предположили, что выявленные гендерные особенности могут объясняться влиянием митохондриальных рецепторов эстрогена на экспрессию мтДНК. Следует отметить, что в работе [47] не было выявлено достоверной связи гаплогрупповых характеристик с выраженностью таких клинических симптомов заболевания как тремор и брадикинезия.

Таким образом, активно растет число доказательств связи риска болезни Паркинсона с гаплогрупповыми особенностями мтДНК у представителей европеоидной расы; помимо вышеперечисленных следует отметить и другие работы: [26, 29, 41, 49–51]. В то же время соответствующие данные появляются и в отношении иных популяций. Так недавно проведены большие исследования влияния гаплогрупп на риск болезни Паркинсона у ханьцев (Китай) [52, 53] (незадолго до этого было продемонстрировано влияние гаплогрупп на риск болезни Альцгеймера в этой же популяции [38]). При этом в работе исследователей из Тайваня [53] была показана связь гаплогруппы B5 со сниженным риском развития раннедебютирующей формы болезни Паркинсона. В противоположность этому соответствующий повышенный риск был определен для носителей гаплогруппы D.

В работе сотрудников университета Вэньчжоу [52] было обследовано 500 пациентов (примерно поровну мужчин и женщин) со спорадической

болезнью Паркинсона (пациенты с семейными, вторичными или атипичными вариантами заболевания были исключены из исследования); контрольная группа составила 505 человек, не имеющих признаков неврологических заболеваний и сопоставимых по полу и возрасту. Были изучены данные о полиморфных вариантах контрольного региона (D-петли) и о гаплогрупповой принадлежности мтДНК клеток периферической крови. Результаты свидетельствовали о достоверной связи высокого риска болезни Паркинсона с несколькими однонуклеотидными вариантами (SNP) контрольного региона: 151T/C, 189G/A, 16086C/T, и 16271C/T. Носители SNP 318C/T и 16134T/C оказались, наоборот, более устойчивы к этому заболеванию. Была выявлена также достоверная связь болезни Паркинсона с наличием гаплогруппы A5 (и менее достоверная — с наличием гаплогруппы G). Наличие варианта B5 было с небольшой степенью достоверности связано со сниженным риском заболевания. Проведенный этими же авторами метаанализ литературы и анализ географического распределения гаплогруппы B5 в Китае подтвердил, что наличие этого варианта может быть связано с пониженным риском болезни Паркинсона.

Исследования мтДНК 725 больных и 744 человек из контрольной группы, проведенные в Тайване [27], также подтвердили протективное значение варианта B5 в отношении частоты болезни Паркинсона в китайской популяции ($OR = 0.50$; $P = 0.002$). Кроме того было выявлено соответствующее протективное значение двух вариантов мтДНК — G8584A и A10398G, присутствующих у носителей как гаплогруппы B5, так и некоторых других гаплогрупп. При этом первый из них имел самостоятельное значение ($OR = 0.60$; $P = 0.001$), а второй — только в сочетании с G8584A ($OR = 0.50$; $P = 0.001$).

Особое значение работа этих авторов имеет в связи с тем, что помимо популяционных исследований ими были проведены эксперименты на цитоплазматических гибридах. Метод цитоплазматической замены, или цитоплазматические гибриды — распространенный подход в области митохондриальной биоинженерии. Для получения гибрида ядро одной клетки помещают в цитоплазму другой, содержащую митохондрии с целевыми свойствами. Ядро из клетки-реципиента предварительно извлекается. Таким образом можно изучать свойства цитоплазмы, не опасаясь ядерных влияний. В цитируемой работе [27] были проведены исследования реакции цитоплазматических гибридов с различными гаплогрупповыми вариантами мтДНК на введение ротонона — ингибитора I комплекса митохондриальной дыхательной цепи, токсическое действие которого вызывает у человека симптомы паркинсонизма. Защитный эффект митохондрий с гаплогруппой B5 был продемонстрирован благодаря по-

ниженной генерации активных форм кислорода и низкой скорости апоптоза в соответствующих клетках.

В недавней работе группа ученых из Израиля провела метаанализ данных литературы о возможном влиянии гаплогрупповых особенностей мтДНК на продолжительность жизни и риск развития различных заболеваний, в том числе, нейродегенеративных [48]. Их работа показала, что риск болезни Паркинсона (причем в значительно большей степени, чем болезни Альцгеймера) зависит от гаплогруппового фона мтДНК у европеоидов. Так, у носителей гаплогруппы К вероятность возникновения этого заболевания достоверно снижена ($OR = 0.839, p = 0.004$), так же как и у носителей вариантов Т и J ($OR = 0.857, p = 0.014$ и $OR = 0.876, p = 0.011$ соответственно). Интересно, что такая филогенетическая вариация как группировка вариантов Т и J повышает “силу” этого эффекта, но не увеличивает его “размер” ($OR = 0.87, p = 0.003$). В то же время носители гаплогрупп кластера HV имеют значимо повышенный риск развития болезни Паркинсона ($OR = 1.091, p = 0.038$). Эти данные подтвердили результаты другого метаанализа, проведенного ранее [9]. В цитируемой работе израильских исследователей 2017 г. также высказано предположение о том, что наличие гаплогрупп К и J связано со значительным плейотропным эффектом этих молекулярных особенностей на различный репертуар фенотипов, что проявляется достоверно сниженным риском целого ряда заболеваний. Такой же плейотропизм, но в отношении повышенного риска, характерен для гаплогруппы Н (это касается в том числе и нейродегенеративных заболеваний пожилого возраста, включая болезнь Паркинсона).

Очевидно, что важность данных о клиническом значении гаплогрупповых полиморфизмов усиливается при растущем потоке исследований относительно возможностей терапевтического воздействия на митохондриальные функции [20]. Чрезвычайно интересно предположение, хотя и высказанное пока исключительно в виде абстрактной гипотезы, что особенности (в том числе, гаплогрупповые) мтДНК могут иметь существенное значение в диетологии, в частности, в вопросе назначения лечебной диеты при болезни Паркинсона [54].

Однако не все авторы, проводившие соответствующие исследования, единодушно сходятся во мнении о влиянии тех или иных особенностей мтДНК на риск болезни Паркинсона. Вероятно это объясняется тем, что эти работы проводятся на разных популяциях, имеющих различное эволюционное происхождение и, соответственно, различный гаплогрупповой фон. Кроме того, большую путаницу вносят различия в выборках и подходах к статистическому анализу [55].

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА И НАКОПЛЕНИЕ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

Постепенное накопление соматических мутаций в мтДНК постмитотических клеток в результате воздействия ROS (реактивных форм кислорода) и других патогенных факторов приводит поначалу к умеренному, затем к значительному снижению энергетического потенциала клетки. Это становится особенно опасным в пожилом возрасте, когда резкая митохондриальная недостаточность приводит к активации белка митохондриальной поры (mtPTP) и гибели клетки в результате апоптоза [34–37]. По всей видимости возрастное повышение уровня соматических мутаций не имеет тканевой специфичности [37], однако надо иметь в виду, что фенотипический (клинический) эффект их накопления в первую очередь должен быть связан с наиболее энергозависимыми органами, особенно с центральной нервной системой.

Велика вероятность того, что накопление в клетках нервной ткани соматических мутаций мтДНК является значимым патогенетическим фактором изменений стареющего организма и влияет в том числе на развитие нейродегенеративных заболеваний. Так в нейронах мозга пациентов с болезнью Паркинсона определяется достоверно повышенное накопление соматических мутаций в контрольном регионе мтДНК [56, 57]. Частая делеция (5 kb) мтДНК с возрастом накапливается во многих тканях, но наибольшее ее накопление происходит в коре и базальных ганглиях головного мозга [58, 59]. При болезни Паркинсона эта делеция особенно часто определяется в нейронах substantia nigra и при этом очевидно вызывает в них дефекты окислительного фосфорилирования [60, 61].

В научном сообществе все еще не достигнут консенсус относительно того, является ли для развития болезни Паркинсона ключевым число копий мтДНК или “мутационное бремя” (mutational burden) соматических изменений. Поскольку изучение мозговой ткани пациентов возможно только посмертно, обычно исследованные образцы представляют собой поздние стадии заболевания.

Однако все чаще появляются данные, указывающие на роль накопления соматических мутаций в мтДНК на ранних стадиях болезни Паркинсона. Так, в работе М. Lin и соавт. [62] были исследованы *post mortem* образцы мозговой ткани пациентов с ранней и поздней стадиями заболевания в сравнении с контрольной группой. В нейрональных клетках на ранней стадии болезни Паркинсона было выявлено значимо больше мутаций мтДНК по сравнению с контролем, в то время как нейроны на поздней стадии от образ-

цов здоровой ткани по мутационному уровню не отличались. Интересной особенностью данного исследования являлось отсутствие различий между глиальными клетками контрольной группы и групп пациентов, а повышение числа изменений мтДНК было характерно именно для нейронов. Можно предположить, что соматические мутации мтДНК являются одним из триггерных факторов, запускающих процесс нейродегенерации; отсутствие нейронов с высоким уровнем мутагенности на поздних же стадиях болезни Паркинсона может объясняться активной элиминацией таких клеток.

Интересно отметить, что одной из важных функций комплекса PINK1-parkin (дефект которого связан с развитием наследственно обусловленной болезни Паркинсона) может быть исправление дефектов, связанных с возраст-зависимым накоплением соматических мутаций мтДНК [63]. При снижении митохондриального мембранного потенциала указанный комплекс активирует процесс митофагии для удаления органеллы, содержащей чрезмерное количество копий мутантной ДНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее перспективными направлениями на текущий момент следует считать исследование гаплогрупповых особенностей и числа копий мтДНК как факторов риска развития болезни Паркинсона. В этих двух направлениях накоплено наибольшее количество свидетельств достоверности влияния митохондриальной вариативности. Роль соматических мутаций, наследственных вариантов и мутаций *de novo* остается спорной. В связи с объективными препятствиями получения прижизненных образцов головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона, данные типы мутаций требуют тщательного изучения на животных и клеточных моделях, разработка которых представляется наиболее реалистичной задачей ближайших лет. Для более полного представления об истории становления взглядов на роль нарушений мтДНК в патогенезе болезни Паркинсона можно рекомендовать прекрасный обзор М. Keogh, P. Chinnery [64].

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00009 А. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: ИД “Медпрактика-М”, 2011. 288 с.
2. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина: проблемы и задачи // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. Т. 57. № 4(2). С. 4–13
3. Moore D.J., West A.B., Dawson V.L., Dawson T.M. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease // Ann. Rev. Neuroscience. 2005. № 28. P. 57–87. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135718>
4. Schapira A.H. Mitochondrial pathology in Parkinson's disease // Mount Sinai J. Med. 2011. V. 78. № 6. P. 872–881. <https://doi.org/10.1002/msj.20303>
5. Ciccone S., Maiani E., Bellusci G. et al. Parkinson's disease: A complex interplay of mitochondrial DNA alterations and oxidative stress // Int. J. Mol. Sci. 2013. V. 14. № 2. P. 2388–2409. <https://doi.org/10.3390/ijms14022388>
6. Lubbe S., Morris H.R. Recent advances in Parkinson's disease genetics // J. Neurology. 2014. V. 261. № 2. P. 259–266. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7003-2>
7. Goldman S.M. Environmental toxins and Parkinson's disease // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2014. № 54. P. 141–164. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937>
8. Chernivec E., Cooper J., Naylor K. Exploring the effect of rotenone – a known inducer of Parkinson's disease on mitochondrial dynamics in *Dictyosteleum discoideum* // Cells. 2018. № 7. P. 201. <https://doi.org/10.3390/cells7110201>
9. Hudson G., Nalls M., Evans J.R. et al. Two-stage association study and meta-analysis of mitochondrial DNA variants in Parkinson disease // Neurology. 2013. № 80. P. 2042–2048. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b434>
10. McWilliams T.G., Barini E., Pohjolan-Pirhonen R. et al. Phosphorylation of Parkin at serine 65 is essential for its activation in vivo // Open Biol. 2018. № 8: 180108. <https://doi.org/10.1098/rsob.180108>
11. Franco-Iborra S., Cuadros T., Parent A. et al. Defective mitochondrial protein import contributes to complex I-induced mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Parkinson's disease // Cell Death and Disease. 2018. № 9. P. 1122. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1154-0>
12. Pyle A., Anugraha H., Kurzawa-Akanb M. et al. Reduced mitochondrial DNA copy number is a biomarker of Parkinson's disease // Neurobiol. Aging. 2016. V. 38. № 216. P. 217–210. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.033>
13. Wallace D. Bioenergetic origins of complexity and disease // Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol. 2011. № 76. P. 1–16. <https://doi.org/10.1101/sqb.2011.76.010462>
14. Wallace D.C. Why do we have a maternally inherited mitochondrial DNA? Insights from evolutionary medicine // Ann. Rev. Biochem. 2007. № 76. P. 781–821. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.76.081205.150955>

15. Schon E., Di Mauro S., Hirano M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations // *Nat. Rev. Genet.* 2012. V. 13. № 12. P. 878–890. <https://doi.org/10.1038/nrg3275>
16. Литвинова Н.А., Воронкова А.С., Сухоруков В.С. Патогенные точечные мутации митохондриальной ДНК // *Росс. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2014. Т. 59. № 2. С. 88–93.
17. Chinnery P., Gomez-Duran A. Oldies but goldies: mtDNA population variants and neurodegenerative diseases // *Front. Neurosci.* 2018. № 12. P. 682. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00682>
18. Shoffner J., Brown M., Torroni A. et al. Mitochondrial DNA variants observed in Alzheimer disease and Parkinson disease patients // *Genomics.* 1993. № 17. P. 171–184.
19. Wallace D.C., Shoffner J.M., Brown M.D. et al. Mitochondrial DNA mutations associated with Alzheimer's and Parkinson's disease // *Am. J. Hum. Genet.* 1992. № 51. P. 30.
20. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // *Рациональная фармакотерапия.* 2007. № 2. С. 40–47.
21. Hardie R., Van Dam E. et al. Mitochondrial mutations and metabolic adaptation in pancreatic cancer // *Cancer Metab.* 2017. № 5. P. 2–10. <https://doi.org/10.1186/s40170-017-0164-1>
22. Mijaljica D., Prescott M., Devenish R.J. et al. Mitophagy and mitoptosis in disease processes // *Methods in Mol. Biol.* 2010. № 648. P. 93–106. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-756-3_6
23. Bandmann O., Sweeney M.G., Daniel S.E. et al. Mitochondrial DNA polymorphisms in pathologically proven Parkinson's disease // *J. Neurol.* 1997. № 244. P. 262–265.
24. Chen C.M., Kuan C.C., Lee-Chen G.J., Wu Y.R. Mitochondrial DNA polymorphisms and the risk of Parkinson's disease in Taiwan // *J. Neural Transm.* 2007. № 114. P. 1017–1021. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0658-z>
25. Chu Q., Luo X., Zhan X. Female genetic distribution bias in mitochondrial genome observed in Parkinson's disease patients in northern China // *Sci. Rep.* 2015. № 5: 17170. <https://doi.org/10.1038/srep17170>
26. Huerta C., Castro M.G., Coto E. et al. Mitochondrial DNA polymorphisms and risk of Parkinson's disease in Spanish population // *J. Neurol Sci.* 2005. № 236. P. 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.04.016>
27. Liou C.W., Chuang J.H., Chen J.B. et al. Mitochondrial DNA variants as genetic risk factors for Parkinson disease // *Eur. J. Neurol.* 2016. № 23. P. 1289–1300. <https://doi.org/10.1111/ene.13020>
28. Otaegui D., Paisan C., Saenz A. et al. Mitochondrial polymorphisms in Parkinson's disease // *Neurosci. Lett.* 2004. № 370. P. 171–174.
29. Van der Walt J.M., Nicodemus K.K., Martin E.R. et al. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. № 72. P. 804–811.
30. Blesa J., Trigo-Damas I., Quiroga-Varela A., Jackson-Lewis V.R. Oxidative stress and Parkinson's disease // *Front. Neuroanat.* 2015. № 9: 91. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00091>
31. Giannoccaro M.P., La Morgia C., Rizzo G., Carelli V. Mitochondrial DNA and primary mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2017. № 32. P. 346–363. <https://doi.org/10.1002/mds.26966>
32. Hertweck K.L., Dasgupta S. The landscape of mtDNA modifications in cancer: A tale of two cities // *Front. Oncol.* 2017. № 7: 262. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00262>
33. Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А. Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК // *Росс. вестник перинатологии и педиатрии.* 2015. Т. 60. № 3. С. 10–21.
34. Wallace D.C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: A dawn for evolutionary medicine // *Ann. Rev. Genet.* 2005. № 39. P. 359–407. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.110304.095751>
35. Wallace D. Why do we still have a maternally inherited mitochondrial DNA? Insights from evolutionary medicine // *Ann. Rev. Biochem.* 2007. № 76. P. 781–821. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.76.081205.150955>
36. Gomez-Duran A., Pacheu-Grau D., Lopez-Gallardo E. et al. Unmasking the causes of multifactorial disorders: OXPHOS differences between mitochondrial haplogroups // *Hum. Mol. Genet.* 2010. № 19. P. 3343–3353. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq246>
37. Coskun P.E., Wyrembak J., Schriener S., Chen H.W. et al. A mitochondrial etiology of Alzheimer and Parkinson diseases // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1820. № 5. P. 553–564. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.08.008>
38. Bi R., Zhang W., Yu D., Li X. et al. Mitochondrial DNA haplogroup B5 confers genetic susceptibility to Alzheimer's disease in Han Chinese // *Neurobiol. Aging.* 2015. № 36. P. 1604. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.009>
39. Warby S.C., Montpetit A., Hayden A.R. et al. CAG expansion in the Huntington disease gene is associated with a specific and targetable predisposing haplogroup // *Am. J. Hum. Genet.* 2009. № 84. P. 351–366. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.02.003>
40. Ji Y., Zhang A.M., Jia X. et al. Mitochondrial DNA haplogroups M7b1'2 and M8a affect clinical expression of leber hereditary optic neuropathy in Chinese families with the m.11778G→A mutation // *Am. J. Hum. Genet.* 2008. № 83. P. 760–768. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.11.002>
41. Ghezzi D., Marelli C., Achilli A. et al. Mitochondrial DNA haplogroup K is associated with a lower risk of Parkinson's disease in Italians // *Europ. J. Hum. Genet.* 2005. № 13. P. 748–752. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201425>

42. *Khusnutdinova E., Gilyazova I., Ruiz-Pesini E. et al.* A mitochondrial etiology of neurodegenerative diseases: evidence from Parkinson's disease // *Ann. New York Acad. Sci.* 2008. № 1147. P. 1–20. <https://doi.org/10.1196/annals.1427.001>
43. *Bandelt H., Kloss-Brandstatter A., Richards M.* The case for the continuing use of the revised Cambridge Reference Sequence (rCRS) and the standardization of notation in human mitochondrial DNA studies // *J. Hum. Genet.* 2014. V. 59. № 2. P. 66–77. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.120>
44. *Tavira B., Gomez J., Diaz-Corte C.* Mitochondrial DNA haplogroups and risk of new-onset diabetes among tacrolimus-treated renal transplanted patients // *Gene.* 2014. V. 538. № 1. P. 195–198. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.01.036>
45. *Wallace D.* Mitochondrial DNA mutations in disease and aging // *Environ. Mol. Mutagen.* 2010. V. 51. № 5. P. 440–450. <https://doi.org/10.1002/em.20586>
46. *Herst P., Rowe M., Carson G.* Functional mitochondria in health and disease // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017. № 8. P. 296. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00296>
47. *Georgiou A., Demetriou C.A., Heraclides A. et al.* Mitochondrial superclusters influence age of onset of Parkinson's disease in a gender specific manner in the Cypriot population: A case-control study // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 9. e0183444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183444>
48. *Marom S., Friger M., Mishmar D.* MtDNA meta-analysis reveals both phenotype specificity and allele heterogeneity: A model for differential association // *Sci. Reports.* 2017. № 7: 43449. <https://doi.org/10.1038/srep43449>
49. *Gaweda-Walerych K., Maruszak A., Safranow K. et al.* Mitochondrial DNA haplogroups and subhaplogroups are associated with Parkinson's disease risk in a Polish PD cohort // *J. Neural Transmission.* 2008. V. 115. № 11. P. 1521–1526. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0121-9>
50. *Latsoudis H.L., Spanaki C., Chlouverakis G., Plaitakis A.* Mitochondrial DNA polymorphisms and haplogroups in Parkinson's disease and control individuals with a similar genetic background // *J. Hum. Genet.* 2008. V. 53. № 4. P. 349–356. <https://doi.org/10.1007/s10038-008-0259-1>
51. *Mehta P., Mellick G., Rowe D. et al.* Mitochondrial DNA haplogroups J and K are not protective for Parkinson's disease in the Australian community // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. № 2. P. 290–292. <https://doi.org/10.1002/mds.22389>
52. *Chen Y.F., Chen W.J., Lin X.Z. et al.* Mitochondrial DNA haplogroups and the risk of sporadic Parkinson's disease in Han Chinese // *Chin. Med. J.* 2015. № 128. P. 1748–1754. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.159348>
53. *Wu H.M., Li T., Wang Z.F. et al.* Mitochondrial DNA variants modulate genetic susceptibility to Parkinson's disease in Han Chinese // *Neurobiol. Disease.* 2018. № 12. P. 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.02.015>
54. *Aw W.C., Towarnicki S.G., Melvin R.G. et al.* Genotype to phenotype: Diet-by-mitochondrial DNA haplotype interactions drive metabolic flexibility and organismal fitness // *PLoS Genet.* 2018. V. 14. № 11. e1007735. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007735>
55. *Fachal L., Mosquera-Miguel A., Pastor P. et al.* No evidence of association between common European mitochondrial DNA variants in Alzheimer, Parkinson, and migraine in the Spanish population // *Am. J. Med. Genet.* 2015. V. 168. № 1. P. 54–65. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32276>
56. *Coskun P.E., Beal M.F., Wallace D.C.* Alzheimer's brains harbor somatic mtDNA control-region mutations that suppress mitochondrial transcription and replication // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004. № 101. P. 10726–10731.
57. *Coskun P.E., Wyrembak J., Derbereva O. et al.* Systemic mitochondrial dysfunction and the etiology of Alzheimer's disease and down syndrome dementia // *J. Alzheimer's Disease.* 2010. № 20. P. 293–310.
58. *Corral-Debrinski M., Horton T., Lott M. et al.* Mitochondrial DNA deletions in human brain: Regional variability and increase with advanced age // *Nat. Genet.* 1992. № 2. P. 324–329.
59. *Soong N.W., Hinton D.R., Cortopassi G., Arnheim N.* Mosaicism for a specific somatic mitochondrial DNA mutation in adult human brain // *Nat. Genet.* 1992. № 2. P. 318–332.
60. *Bender A., Krishnan K., Morris C. et al.* High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease // *Nat. Genet.* 2006. № 38. P. 515–517.
61. *Kraytsberg Y., Kudryavtseva E., McKee A. et al.* Mitochondrial DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons // *Nat. Genet.* 2006. № 38. P. 518–520.
62. *Lin M.T., Cantuti-Castelvetri I., Zheng K. et al.* Somatic mitochondrial DNA mutations in early Parkinson's and incidental Lewy body disease // *Ann. Neurol.* 2012. V. 71. № 6. P. 850–854. <https://doi.org/10.1002/ana.23568>
63. *Oliver N.A., Wallace D.C.* Assignment of two mitochondrially synthesized polypeptides to human mitochondrial DNA and their use in the study of intracellular mitochondrial interaction // *Mol. Cell. Biol.* 1982. № 2. P. 30–34.
64. *Keogh M., Chinnery P.* Mitochondrial DNA mutations in neurodegeneration // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. V. 1847. № 11. P. 1401–1411. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2015.05.015>

The Role of Mitochondrial DNA Individuality in the Parkinson's Disease Pathogenesis

V. S. Sukhorukov^{a, *}, A. S. Voronkova^a, N. A. Litvinova^b, T. I. Baranich^{a, b}, and S. N. Illarioshkin^a

^a*Research Center of Neurology, Moscow, 125367 Russia*

^b*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997 Russia*

**e-mail: vsukhorukov@gmail.com*

The article is a review of the rapidly growing number of scientific studies on the role of mitochondrial DNA (mtDNA) in the realization of individual risk of Parkinson's disease development. Regarding this, inherited mtDNA mutations, variants of its polymorphisms *de novo*, haplogroups and accumulation of somatic mutations of the mitochondrial genome are considered separately. From the analysis of the reviewed data, it follows that haplogroup features and the number of mtDNA copies should be considered as the most proven risk factors for the development of Parkinson's disease at the current time. Data on the corresponding value of somatic mutations of mtDNA, its hereditary variants and *de novo* mutations remain controversial and require careful study, primarily on animal and cellular models.

Keywords: mitochondria, mitochondrial DNA, Parkinson's disease, neurodegeneration.