

МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

За редакцією професорів О. Є. Абатурова та Л. А. Дзяк

Підручник

Дніпро | ЛІРА | 2024

УДК 616-056.7:575.1:576.311.347(075.8)

М 66

Рекомендовано центральною методичною комісією протокол № 9, від 28.05.2024 р.

Рекомендовано вченою радою ДДМУ протокол № 12, від 25. 06. 2024 р.

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Гнатейко О. З. — радник при дирекції «Інституту спадкової патології НАМН України», доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України.

Волосовець О. П. — завідувач кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України.

Сорокман Т. В. — професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор.

М 66

Мітохондріальні захворювання / за ред. О.Є. Абатурова, Л.А. Дзяк / Абатуров О.Є., Дзяк Л.А. Нікуліна А.О., Зозуля О.О., Дитятковський В.О., Бабич В.Л., Кривуша О.Л., Русакова О.О., Токарева Н.М. — Дніпро: ЛІРА, 2024. — 688 с.

ISBN 978-966-981-988-8

У навчально-методичному посібнику надано сучасні загальні відомості щодо визначення, етіології, епідеміології, класифікації та механізмів патогенезу хромосомних захворювань. Авторами наведені сучасні уявлення щодо методів діагностики та ведення хворих з хромосомними аномаліями, які обумовлені зміною кількості або структури хромосом, наявністю кількох клітинних клонів із різним генетичним матеріалом. Колективом авторів приділяється велика увага методам скринінгу хромосомних захворювань як на пренатальному, так і постнатальному рівнях.

Навчально-методичний посібник адресовано здобувачам освіти медичних факультетів, аспірантам та викладачам закладів вищої медичної освіти, а також фахівцям медичної галузі — лікарям-генетикам, лікарям загальної практики сімейної медицини, педіатрам, неонатологам.

УДК 616-056.7-07-08(075.8)

© Абатуров О.Є., Дзяк Л.А. Нікуліна А.О.,
Зозуля О.О., Дитятковський В.О.,
Бабич В.Л., Кривуша О.Л.,
Русакова О.О., Токарева Н.М. ., 2024

© ЛІРА, 2024

ISBN 978-966-981-988-8

З М І С Т

Перелік умовних скорочень	9
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. БУДОВА ТА ФУНКЦІЇ МІТОХОНДРІЙ	22
1.1. БУДОВА МІТОХОНДРІЙ	23
1.1.1. Загальне уявлення про будову мітохондрій.....	23
1.1.1.1. Основні компартменти мітохондрій.....	23
1.1.1.2. Мітохондріальні мембрани.....	24
1.1.1.3. Міжмембранний простір	35
1.1.1.4. Мітохондріальний матрикс.....	36
1.1.2. Генетична система мітохондрій	36
1.1.2.1. Будова мітохондріальної ДНК	36
1.1.2.2. Реплікація мітохондріальної ДНК.....	41
1.1.2.3. Транскрипція мітохондріальної ДНК	45
1.1.2.4. Мітохондріальна трансляція.....	50
1.1.2.5. Однонуклеотидні варіанти та структурні перебудови мтДНК.....	50
1.1.2.6. Гетероплазмія.....	52
1.1.3. Мітохондріальний протеом та система контролю якості мітохондріальних білків.....	61
1.1.3.1. Мітохондріальний протеом	61
1.1.3.2. Системи імпортування протеїнів у мітохондрію	63
1.1.3.3. Система контролю якості мітохондріальних білків.....	69
1.1.3.4. Мітокіни.....	94
1.1.4. Система мітохондріального сенсингу	99
1.1.5. Транспортні системи мітохондрій	100
1.1.5.1. Транспортні системи зовнішньої мембрани мітохондрій ..	102
1.1.5.2. Транспортні системи внутрішньої мембрани мітохондрій ..	106
1.1.6. Мітохондріальні комунікаційні структури	157
1.1.6.1. Внутрішньоклітинні міжорганелярні мітохондріальні комунікаційні структури	157
1.1.6.2. Міжклітинні комунікаційні структури обміну мітохондріями і компонентами.....	173
1.2. МІТОХОНДРІАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ І ДИНАМІКА	176
1.2.1. Мітохондріальний гомеостаз.....	177
1.2.1.1. Мітохондріальний біогенез.....	177

1.2.1.2. Мітофагія	180
1.2.2. Мітохондріальна динаміка та мітохондріальна мережа	185
1.2.2.1. Мітохондріальна динаміка.....	186
1.2.2.2. Мітохондріальна мережа	195
1.3. ФУНКЦІЇ МІТОХОНДРІЙ	197
1.3.1. Мітохондріальна енергогенерація	197
1.3.1.1. Цикл трикарбонових кислот	198
1.3.1.2. Окисне фосфорилування, мітохондріальний дихальний ланцюг	201
1.3.2. Мітохондріальний термогенез.....	231
1.3.3. Регуляція механізмів загибелі клітини	232
1.3.3.1. Апоптоз	234
1.3.3.2. Некроптоз	235
1.3.3.3. Піроптоз	236
1.3.3.4. Фероптоз.....	236
1.3.3.5. Оксеїптоз	237
1.3.3.6. Партанатоз	238
1.3.3.7. Параптоз	238
РОЗДІЛ 2. ПЕРВИННІ МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ	248
2.1. ПЕРВИННІ МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМИ мтДНК.....	248
2.1.1. Мітохондріальні захворювання, зумовлені великомасштабними перебудовами мтДНК	249
2.1.1.1. Синдром Пірсона	250
2.1.1.2. Спорадична прогресуюча зовнішня офтальмоплегія ...	256
2.1.1.3. Синдром Кернса–Сейра.....	262
2.1.2. Мітохондріальні захворювання, обумовлені гетероплазматичним точковими мутаціями мтДНК	269
2.1.2.1. Мітохондріальна енцефаломіопатія з лактатацидозом та інсультподібними епізодами.....	269
2.1.2.2. Міоклонічна епілепсія з рваними червоними волокнами ..	278
2.1.2.3. Синдром Лея	286
2.1.2.4. Нейропатія, атаксія та пігментний ретиніт	298
2.1.3. Мітохондріальні захворювання, обумовлені гомоплазматичними точковими мутаціями мтДНК.....	303
2.1.3.1. Спадкова оптична нейропатія Лебера.....	303

2.1.3.2. Мітохондріальна несиндромальна нейросенсорна приглухуватість з чутливістю до дії аміноглікозидів	312
2.1.4. Клінічні прояви поодиноких мутацій генів мтДНК	315
2.2. ПЕРВИННІ МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЦИТОПАТІЇ, ЗУМОВЛЕНІ МУТАЦІЯМИ ГЕНІВ ЯДЕРНОЇ ДНК	324
2.2.1. Мітохондріальні захворювання, обумовлені мутаціями генів структурних субодиниць і факторів збирання комплексів	328
2.2.1.1. Мітохондріальні захворювання, обумовлені мутаціями структурних генів субодиниць і факторів збірки комплексу I ...	328
2.2.1.2. Мітохондріальні захворювання, обумовлені мутаціями структурних генів субодиниць і факторів збірки комплексу II ..	337
2.2.1.3. Мітохондріальні захворювання, обумовлені мутаціями структурних генів субодиниць і факторів збірки комплексу III.	341
2.2.1.4. Мітохондріальні захворювання, обумовлені мутаціями структурних генів субодиниць і факторів збірки комплексу IV.	347
2.2.1.5. Мітохондріальні захворювання, обумовлені мутаціями структурних генів субодиниць і факторів збірки комплексу V ..	354
2.2.2. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням мітохондріальної динаміки	358
2.2.2.1. Клінічна характеристика захворювань, обумовлених порушенням мітохондріальної динаміки	358
2.2.2.2. Особливості терапії.....	361
2.2.3. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням мітофагії	363
2.2.3.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями мітофагії.....	363
2.2.3.2. Особливості терапії.....	363
2.2.4. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням підтримання стабільності і реплікації мтДНК	365
2.2.4.1. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням підтримки нуклеотидного пулу мтДНК.....	366
2.2.4.2. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням реплікації мтДНК	373
2.2.4.3. Особливості терапії.....	378
2.2.5. Захворювання, обумовлені порушенням трансляції мітохондріальних генів	380
2.2.5.1. Захворювання, обумовлені порушенням структурних компонентів, факторів збирання міторибосом та додаткових механізмів, які забезпечують процес трансляції.....	382

2.2.5.3. Захворювання, обумовлені порушеннями генерації мітохондріальних аміноацил-тРНК-синтетаз	398
2.2.6. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням імпорту мітохондріальних протеїнів	408
2.2.6.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних із порушеннями імпорту мітохондріальних протеїнів	408
2.2.6.2. Особливості терапії.....	411
2.2.7. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням контролю за протеостазом мітохондрій	414
2.2.7.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями контролю за протеостазом.....	414
2.2.7.2. Особливості терапії.....	422
2.2.8. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням синтезу ліпідів мембран мітохондрій.....	426
2.2.8.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями синтезу фосфоліпідів мембран мітохондрій ...	426
2.2.8.2. Особливості терапії.....	430
2.2.9. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням функціонування комплексу MICOS.....	433
2.2.9.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями функціонування комплексу MICOS	433
2.2.9.2. Особливості терапії.....	435
2.2.10. Мітохондріальні захворювання, обумовлені накопиченням токсичних метаболітів	436
2.2.10.1. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням утилізації сірководню	436
2.2.10.2. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням метаболізму валіну	439
2.2.10.3. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з накопиченням токсичних метаболітів	441
2.2.10.4. Особливості терапії.....	444
2.2.11. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушеннями метаболізму вітамінів та кофакторів	446
2.2.11.1. Дефіцит коензиму Q10.....	446
2.2.11.3. Дефіцит цитохрому C.....	461
2.2.11.5. Дефіцит тіаміну.....	468
2.2.11.6. Дефіцит рибофлавіну.....	478
2.2.12. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням обміну металів	499

2.2.12.1. Порушення обміну кальцію	499
2.2.12.2. Порушення обміну заліза та синтезу гему.....	509
РОЗДІЛ 3. ДІАГНОСТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	531
3.1. КЛІНІЧНА ДІАГНОСТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	531
3.1.1. Мітохондріальні енцефалопатії та інші мітохондріальні ураження нервової системи	534
3.1.2. Мітохондріальні міопатії.....	537
3.1.3. Мітохондріальні кардіоміопатії.....	538
3.1.4. Мітохондріальні ураження травного тракту.....	542
3.1.5. Мітохондріальні нефропатії.....	544
3.1.6. Мітохондріальні ендокринопатії.....	546
3.1.7. Мітохондріальні ураження шкіри та її придатків.....	551
3.1.8. Мітохондріальні ураження органів зору	554
3.1.9. Мітохондріальні ураження органів слуху.....	557
3.1.10. Мітохондріальні гематологічні порушення.....	560
3.1.11. Мітохондріальний лактацидоз.....	562
3.2. НЕІНВАЗИВНИЙ МЕТОД ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ ДИХАЛЬНОГО ЛАНЦЮГА МІТОХОНДРІЙ.....	564
3.2.1. Респірометрія	564
3.3. БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	565
3.3.1. Маркери мітохондріального енергетичного дисбалансу	567
3.3.1.1. Молочна кислота.....	567
3.3.1.2. Піровиноградна кислота	568
3.3.1.3. Креатин	568
3.3.1.4. Карнітин та ацилкарнітини	568
3.3.1.5. Амінокислоти	571
3.3.1.6. Коензим Q10.....	571
3.3.2. Маркери інтегрованої мітохондріальної реакції на стрес.....	571
3.3.2.1. Гельсолін.....	574
3.3.2.2. Фактор росту фібробластів 21 та фактор росту і диференціювання 15	575
3.3.3. Різні біомаркери мітохондріальних захворювань	576
3.3.3.1. Органічні кислоти в сечі	576
3.3.3.2. МікроРНК	576
3.4. ДОСЛІДЖЕННЯ БІОПТАТУ М'ЯЗІВ	583

3.4.1. Гістологічне дослідження м'язового біоптату	584
3.4.2. Біохімічні дослідження активності комплексів дихального ланцюга у біоптатах м'язів.....	586
3.5. НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЯ.....	588
3.6. КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	589
3.7. ГЕНЕТИЧНА ДІАГНОСТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	592
3.7.1. Дослідження певних таргетних генів	593
3.7.2. Дослідження всієї сукупності генів	599
3.7.2.1. Повноекзомне секвенування.....	599
3.7.2.2. Повногеномне секвенування	600
3.7.3. Детекція гетероплазмії.....	600
3.8. ОМІЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ ДІАГНОСТИКИ.....	603
3.8.1. Дослідження транскриптома.....	603
3.8.2. Дослідження протеома	604
3.8.3. Дослідження метаболома.....	604

РОЗДІЛ 4. ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА	
МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	606
4.1. ЛІКУВАННЯ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	606
4.1.1. Модифікація способу життя.....	606
4.1.1.1. Режим фізичної активності.....	606
4.1.1.2. Дієта.....	607
4.1.2. Гіпоксична терапія	608
4.1.3. Медикаментозна та генна терапія.....	609
4.1.3.1. Універсальні медикаментозні методи лікування	609
4.1.3.2. Прецизійні методи лікування	641
4.1.4. Трансплантація органів.....	650
4.1.5. Фізіотерапія	651
4.2. ПРОФІЛАКТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	651
4.2.1. Мітохондріальна замісна терапія.....	652
4.2.1.1. Трансфер пронуклеусів	652
4.2.1.2. Трансфер материнського веретена.....	653
4.2.1.3. Трансфер полярних тілець	654
4.2.2. Методи, що ґрунтуються на використанні нуклеаз.....	656
4.2.3. Методи редагування основ ДНК	662
ВИСНОВОК.....	672
ЗАВДАННЯ Й ТЕСТИ	674

Перелік умовних скорочень

- АД** - аутосомно-домінантний тип успадкування
- АДФ** - аденозиндифосфат
- АКМ** - активовані кисневмісні метаболіти
- АР** - аутосомно-рецесивний тип успадкування
- АТФ** - аденозинтрифосфат
- ГДФ** - гуанозиндифосфат
- ГТФ** - гуанозинтрифосфат
- ДНК** - дезоксирибонуклеїнова кислота
- днкРНК** - довга некодуєча РНК
- ІЗК** - імунотенна загибель клітин
- КоQ₁₀** - коензим Q₁₀, убіхінон
- ЛЕТ** - ланцюг електронного транспорту
- МДЛ** - мітохондріальний дихальний ланцюг
- мРНК** - матрична РНК
- мтДНК** - мітохондріальна ДНК
- НАД⁺** - нікотинамідаденіндинуклеотид
- НАДФ** - нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
- нкРНК** - некодуєча РНК
- длДНК** - дволанцюгова ДНК
- ПМЦ** - первинна мітохондріальна цитопатія
- РНК** - рибонуклеїнова кислота
- рРНК** - рибосомальна РНК
- ТЗК** - толерогенна загибель клітин
- тРНК** - транспортна РНК
- ФАД** - флавінаденіндинуклеотид
- Хзч** - Х-зчеплений тип успадкування
- ЦТК** - цикл трикарбонових кислот
- aaRS** - мітохондріальна аміноацил-тРНК-синтетаза (aminoacyl tRNA synthetase)
- AAV2** - аденоасоційований вірус серотипу 2 (recombinant adeno-associated viruses 2)
- АВАТ** - 4-амінобутиратамінотрансфераза (4-aminobutyrate aminotransferase)
- ACL** - АТФ-цитрат-ліаза (ATP-citrate lyase)
- ACO** - аконітаза (aconitase)
- ACP** - протеїновий ацил-переносник (acyl-carrier protein)
- ADP** - амінолевулінатдегідратазна порфірія (ALA dehydratase porphyria)
- AGK** - ацилгліцеролкіназа (acylglycerol kinase)
- AHS** - синдром Альперса-Гуттенлохера (Alpers-Huttenlocher syndrome)
- AHSCT** - трансплантація алогенних гематопоетичних стовбурових клітин (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
- AIF** - апоптоз-індукуючий фактор (apoptosis inducing factor)
- AIFM1** - протеїн 1, асоційований з мітохондріальним апоптоз-індукуючим фактором (apoptosis inducing factor mitochondria associated 1)

- AIP** - гостра інтермітуюча порфірія (acute intermittent porphyria)
- αKG** - α-кетоглутарат/2-оксоглутарат (α-ketoglutarate)
- α-KGDH** - α-кетоглутаратдегідрогеназа (α-ketoglutarate dehydrogenase)
- ANOA** - слухова нейропатія й атрофія зорового нерва (auditory neuropathy and optic atrophy)
- ANS** - нейропатія атаксичного спектра (ataxia neuropathy spectrum)
- ANT** - транслокатор аденінових нуклеотидів (adenine nucleotide translocator)
- APAF-1** - фактор 1, активуючий апоптотичну протеазу (apoptotic peptidase activating factor 1)
- ASAT** - сидеробласна анемія і спіноцеребелярна атаксія (anemia, sideroblastic, and spinocerebellar ataxia)
- ASO** - антисенсорний олігонуклеотид (antisense oligonucleotide)
- ATF5** - активуючий фактор транскрипції 5 (activating transcription factor 5)
- ATP2B1** - кальцій-транспортуюча АТФаза 1 (ATPase plasma membrane Ca²⁺ transporting 1)
- BAK** - мембранозв'язаний антагоніст / кілер BCL2 (BCL2 antagonist/killer 1)
- BAX** - BCL2 асоційований регулятор апоптозу (BCL2 associated X, apoptosis regulator)
- BCS1L** - гомолог BCS1, шаперон комплексу убіхінол-цитохром с редуктази (homolog, ubiquinol-cytochrome c reductase complex chaperone)
- BEHRs** - синдром Бера (Behr syndrome)
- BTB** - біотинідаза (biotinidase)
- BTHS** - синдромом Барта (Barth syndrome)
- BVLS** - синдром Брауна–Віалетто–Ван Лаєра (Brown–Vialeto–Van Laere syndrome)
- CaCC** - кальцій-активований хлоридний канал (calcium activated chloride channel)
- CACT** - карнітин-ацилкарнітин-транслоказа (carnitine-acylcarnitine translocase)
- CAGSSS** - синдром катаракти, дефіциту гормону зросту, сенсорної нейропатії, нейросенсорної туговухості, скелетної дисплазії (cataracts, growth hormone deficiency, sensory neuropathy, sensorineural hearing loss, skeletal dysplasia)
- Cas** - CRISPR-асоційований протеїн (CRISPR-associated protein)
- CASP** - каспаза (caspase)
- CEP** - вроджена еритропоетична порфірія (congenital erythropoietic porphyria)
- CHCHD** - протеїн 2, що містить coiled-coil-helix-coiled-coil-helix домен (coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2)
- CIC** - цитрат / ізоцитратний переносник (citrate/isocitrate carrier)
- CJ** - отримання крист (slit-like structures, the cristae junctions)
- CLIC** - хлоридний внутрішньоклітинний канал (chloride intracellular channel)
- CMTD** - хвороба Шарко–Марі–Тута (Charcot–Marie–Tooth disease)
- CNF1** - цитотоксичний некротизуючий фактор 1 (cytotoxic necrotizing factor-1)
- CODAS** - синдром церебральних, очних, зубних, вушних та скелетних аномалій (cerebral, ocular, dental, auricular, and skeletal anomalies syndrome)
- COQ10D** - первинний дефіцит коензиму Q10 (primary coenzyme Q10 deficiency)
- COX** - цитохром с оксидаза (cytochrome c oxidase)
- COXPD** - комбінований дефіцит окислювального фосфорилування (combined oxidative phosphorylation deficiency)
- CPEO** - хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія (chronic progressive external ophthalmoplegia)

- CPT** - карнітинпальмітоїлтрансфераза (carnitine palmitoyl transferases)
- CRISPR** - кластерні регулярно розташовані короткі паліндромні повтори (clustered regularly interspaced short palindromic repeats)
- DCMA** - дилатаційна кардіоміопатія з синдромом атаксії (dilated cardiomyopathy with ataxia syndrome)
- DdCBE** - редактор цитозинових основ, що використовує DddA (DddA-derived cytosine base editors)
- DddA** - токсин А дезамінази дволанцюгової ДНК (double-stranded DNA deaminase toxin A)
- DEE** - епілептична енцефалопатія із затримкою психомоторного розвитку (developmental and epileptic encephalopathy)
- DGUOK** - дезоксигуанозинкіназа (deoxyguanosine kinase)
- DIC** - дикарбоксилатний переносник (dicarboxylate carrier)
- DLD** - дигідроліпоаміддегідрогеназа (dihydrolipoamide dehydrogenase)
- DLDD** - дефіцит дигідроліпоаміддегідрогенази (dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency)
- DNAJ3** - білок родини протеїнів теплового шоку DnaJ (Hsp40) A3 (DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member A3)
- DNAJC19** - представник C19 родини протеїнів теплового шоку DnaJ (Hsp40) (DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C19)
- DNM1L** - динамін-подібний протеїн 1 (dynamin 1 like)
- DSB** - розрив дволанцюжкової ДНК (DNA double-strand breaks)
- DYTOABG** - дистонія з атрофією зорового нерва та аномаліями базальних гангліїв (dystonia with optic atrophy and basal ganglia abnormalities)
- ECHS1D** - дефіцит еноіл-КоА-гідратази-1 (enoyl-CoA hydratase-1 deficiency)
- EE** - етилмалонова енцефалопатія (ethylmalonic encephalopathy)
- EE-TP** - еритроцити з інкапсульованою тимідинфосфорилазою (erythrocyte-encapsulated thymidine phosphorylase)
- EMPF1** - аутосомно-рецесивна енцефалопатія через дефектний мітохондріальний та пероксисомальний поділ-1 (encephalopathy due to defective mitochondrial and peroxisomal fission-1, autosomal recessive)
- EPP** - еритропоетична протопорфірія (erythropoietic protoporphyria)
- ER** - ендоплазматичний ретикулум (endoplasmic reticulum)
- ESR** - естрогеновий рецептор (estrogen receptor)
- ETHE1** - залізоалежна персульфіддіоксигеназа (ETHE1 persulfide dioxygenase)
- FAD** - флавінаденіндинуклеотид (flavin adenine dinucleotide)
- FBSN** - родинний двобічний некроз смугастого тіла переднього мозку (familial bilateral striatal necrosis)
- FBXL4** - протеїн 4, який містить F-бокс і багатий на лейцинові повтори (F-box and leucine rich repeat protein 4)
- FGF-21** - фактор росту фібробластів 21 (fibroblast growth factor 21)
- FH** - фумаратгідратаза (fumarate hydratase)
- FIS1** - протеїн 1 ділення мітохондрій (fission, mitochondrial 1)
- FLAD1** - FAD-синтаза 1 (flavin adenine dinucleotide synthetase 1)
- FMN** - флавінмононуклеотид (favin mononucleotide)
- FRDA** - атаксія Фридрейха (Friedreich ataxia)
- FTDALS** - аутосомно-домінантна лобно-скронева деменція та/або бічний аміотрофічний склероз (frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis)

- GCCD** - родинна глюкокортикоїдна недостатність з або без мінералокортикоїдної недостатності (familial glucocorticoid deficiency, with or without mineralocorticoid deficiency)
- GDF-15** - фактор росту та диференціювання 15 (growth and differentiation factor 15)
- GE** - гліцинова енцефалопатія (glycine encephalopathy)
- GJ** - міжклітинні щілинні з'єднання (gap junctions)
- GPX4** - глутатіонпероксидаза 4 (glutathione peroxidase 4)
- GRACILE** - синдром затримки росту, аміноацидурії, холестази, перевантаження залізом, лактацидозу, ранньої смерті (growth retardation, aminoaciduria, cholestasis, iron overload, lacticidosis, early death)
- GSN** - гельсолін (gelsolin)
- GST** - глутатіон-S-трансфераза (glutathione S transferase)
- HAYOS** - синдром Харела-Юна (Harel-Yoon syndrome)
- HCP** - спадкова копропорфірія (hereditary coproporphria)
- HGCLAS** - синдром гіпергліциемії, лактатацидозу та судом (hyperglycinemia, lactic acidosis, and seizures)
- HIBCHD** - дефіцит 3-гідроксизобутирил-КоА-гідролази (3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency)
- HIF-1 α** - фактор 1 α , індукований гіпоксією (hypoxia-inducible factor 1-alpha)
- HLCS** - синтетаза голокарбоксилази (holocarboxylase synthetase)
- HSC** - гемопоетичні стовбурові клітини (hematopoietic stem cells)
- HSD10MD** - мітохондріальна хвороба HSD10 (HSD10 mitochondrial disease)
- HSP** - білок теплового шоку (heat shock protein)
- HSPA9/HSP70** - мітохондріальний білок теплового шоку 70, морталін (heat shock protein family A (Hsp70) member 9)
- HSPD1/HSP60** - білок теплового шоку 60 (heat shock protein family D 1 (Hsp60))
- HSPE1/HSP10** - білок теплового шоку 10 (heat shock protein family E (Hsp10) member 1)
- HUPRAS** - синдром гіперурикемії, легеневої гіпертензії, ниркової недостатності та алкалозу (hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure, and alkalosis)
- HVJ-E** - інактивований гемаглютинуючий японський вірус (inactivated hemagglutinating virus of Japan)
- IBM** - внутрішня погранична мембрана мітохондрій (inner boundary membrane)
- IDH** - ізоцитратдегідрогеназа (isocitrate dehydrogenase)
- IDO** - індоламін-2,3-діоксигеназа (indoleamine 2,3-dioxygenase)
- IMM** - внутрішня мембрана мітохондрій (inner mitochondrial membrane)
- IMMD** - ізольована мітохондріальна міопатія (autosomal dominant isolated mitochondrial myopathy)
- IMP** - мітохондріальна міжмембранна пептидаза (mitochondrial intermembrane peptidase)
- IMS** - міжмембранний простір мітохондрій (intermembrane mitochondrial space)
- IP3R** - рецептор інозитол-1,4,5-трифосфата (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor)
- ISR^{mt}** - інтегрована відповідь на мітохондріальний стрес (integrated stress response)
- IVD** - ізовалерил-КоА-дегідрогеназа (isovaleryl-CoA dehydrogenase)
- IP3** - інозитол-1,4,5-трифосфат (inositol-1,4,5 trisphosphate)
- KEAP1** - протеїн 1, асоційований з ECH Kelch (kelch like ECH associated protein 1)

- KSS** - синдром Кернса–Сейра (Kearns Sayre syndrome)
- LBSL** - лейкодистрофія з ураженням стовбура головного та спинного мозку і підвищенням рівня концентрації молочної кислоти в сироватці крові (leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation)
- LCA** - вроджений амавроз Лебера (Leber's congenital amaurosis)
- LDH** - лактатдегідрогеназа (lactate dehydrogenase)
- LETM1** - протеїн лейцинової блискавки / трансмембранний білок 1, що містить домен EF-руки (leucine zipper/EF-hand-containing transmembrane protein 1)
- LHON** - спадкова зорова нейропатія Лебера (Leber hereditary optic neuropathy)
- LIAS** - синтетаза ліпоєвої кислоти (lipoic acid synthetase)
- LIPT** - липоїлтрансфераза (lipoyltransferase)
- LS** - синдром Лея (Leigh syndrome)
- LSDMCA** - синдром лінійних дефектів шкіри з множинними вродженими аномаліями (linear skin defects with multiple congenital anomalies)
- LSMFLAD** - синдром міопатії, пов'язаної з накопиченням ліпідів внаслідок недостатності флавінаденіндинуклеотидсинтети (lipid storage myopathy due to flavin adenine dinucleotide synthetase deficiency)
- LVHT** - синдром гіпертрабекуляції лівого шлуночка (left ventricular hypertrabeculation syndrome)
- MAC** - мітохондріальний апоптоз-індукований канал (mitochondrial apoptosis-induced channel)
- MAD** - мітохондріально-асоційована деградація (mitochondria-associated degradation)
- MADD** - множинний дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази (multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency)
- MALA** - метформін-асоційований лактацидоз (metformin-associated lactic acidosis)
- MAM** - мембрани, асоційовані з мітохондріями (mitochondria associated membranes)
- MAS** - малат-аспартатний шатл (malate-aspartate shuttle)
- MCDN** - дефіцит мітохондріального комплексу, ядерний тип (mitochondrial complex deficiency nuclear type)
- MCHS** - розлади міоцереброгепатопатичного спектра (myocerebrohepatopathy spectrum)
- MCPHA** - синдром мікроцефалії амішського типу (microcephaly amish type)
- MDH** - малатдегідрогеназа (malate dehydrogenase)
- MDIVI-1** - мітохондріальний інгібітор поділу мітохондрій-1 (mitochondrial division inhibitor-1)
- MDP** - пептиди мітохондріального походження (mitochondrion-derived peptides)
- MDV** - везикули мітохондріального походження (mitochondrial-derived vesicles)
- MEGCANN** - синдром 3-метилглутаконової ацидурії 7 типу з катарактою, неврологічними розладами та нейтропенією (3-methylglutaconic aciduria type VII, with cataracts, neurologic involvement and neutropenia)
- MEGDEL** - 3-метилглутаконова ацидурія 3 типу (MEG – 3-methylglutaconic aciduria, D – deafness, E – encephalopathy, L–Leigh-like disease)
- MELAS** - мітохондріальна енцефаломіопатія з лактацидозом та інсультподібними епізодами (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)
- MEMSA** - синдром міоклонічної епілепсії, міопатичної сенсорної атакії (myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxia)

- MEOAL** - мітохондріальна міопатія епізодична з атрофією зорового нерва або без неї та зворотна лейкоенцефалопатія (mitochondrial myopathy, episodic, with or without optic atrophy and reversible leukoencephalopathy)
- MERC** - сайт контакту між мітохондріями та ендоплазматичним ретикуломом (mitochondria-endoplasmic-reticulum contact site)
- MERRF** - міоклонічна епілепсія з рваними червоними волокнами (myoclonic epilepsy with ragged red fibers)
- MEV** - мітохондріальні екстрацелюлярні везикули (mitochondrial extracellular vesicles)
- MFF** - мітохондріальний фактор ділення (mitochondrial fission factor)
- MFN** - мітофузин (mitofusin)
- MGCA** - 3-метилглутаконова ацидурия (3-methylglutaconic aciduria)
- MIA** - мітохондріальна система імпорту та складання (mitochondrial import and assembly)
- MIB** - мітохондріальний міжмембранний мостовий комплекс (mitochondrial intermembrane space bridging complex)
- MICOS** - сайт мітохондріального контакту та система організації крист (mitochondrial contact site and cristae organizing system)
- MIDAS** - синдром мікрофтальмії, дермальної аплазії, склерокорнеа (microphthalmia, dermal aplasia, sclerocornea)
- MIDD** - синдром глухоти та діабету, успадкованих по материнській лінії (maternally inherited deafness and diabetes)
- MIEF** - мітохондріальний фактор елонгації (mitochondrial elongation factor)
- MIGA** - мітогардин (mitoguardin)
- MILS** - синдром Лея, успадкований по материнській лінії (maternally inherited Leigh syndrome)
- MIM** - машинерія мітохондріального імпорту (mitochondrial import machinery)
- MIP/MIPEP** - мітохондріальна проміжна пептидаза (mitochondrial intermediate peptidase)
- miR** - мікроРНК
- MIRAS** - синдром мітохондріальної аутосомно-рецесивної атаксії (mitochondrial autosomal recessive ataxia syndrome)
- mitoCPR** - відповідь на імпорт компрометованого мітохондріального білка (mitochondrial compromised protein import response)
- MitoPLD** - мітохондріальна фосфоліпаза D6 (mitochondrial phospholipase D family member 6)
- mitoRE** - мітохондріально націлені ендонуклеази рестрикції (mitochondrially targeted restriction endonucleases)
- mitoRQC** - контроль якості мітохондріально-асоційованих рибосом (mitochondria associated ribosome quality control)
- mitoTAD** - деградація, пов'язана з транслокацією мітохондріальних білків (mitochondrial protein translocation-associated degradation)
- mitoTALEN** - мітохондріально націлена ефекторна нуклеаза, подібна активаторам транскрипції (mitochondrially targeted transcription activator-like effector nucleases)
- MLASA** - мітохондріальна міопатія, лактацидоз та сидеробластна анемія (mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia)
- MMDS** - синдром множинних мітохондріальних дисфункцій (multiple mitochondrial dysfunctions syndrome)

- MNGIE** - мітохондріальна нейрогастроінтестинальна енцефаломіопатія (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy)
- MNS** - хвороба рухового нерва або боковий аміотрофічний склероз (motor neuron syndrome)
- MOMP** - пермеабілізація зовнішньої мембрани мітохондрій (mitochondrial outer membrane permeabilization)
- MPC** - мітохондріальний піруватний переносник (mitochondrial pyruvate carrier)
- mPOS** - стрес, індукований надмірною акумуляцією мітохондріальних білків-попередників (mitochondrial precursor over-accumulation stress)
- MPP** - мітохондріальна процесингова пептидаза (mitochondrial processing peptidase)
- MPT** - передача мітохондріальної проникності (mitochondrial permeability transition)
- mPTP** - мітохондріальна пора перехідної проникності (mitochondrial permeability transition pore)
- MPV17** - протеїн MPV17 внутрішньої мембрани мітохондрій (mitochondrial inner membrane protein MPV17)
- MPXPS** - міопатія з екстрапірамідними розладами (myopathy with extrapyramidal signs)
- MRG** - гранули мітохондріальної РНК (mitochondrial RNA granules)
- MSA** - множинна природна системна атрофія головного мозку (multiple system atrophy).
- MST** - трансфер материнського веретена (maternal spindle transfer)
- mtCU** - мітохондріальний кальцієвий уніпортер (mitochondrial calcium uniporter)
- MTDPS** - синдром виснаження мтДНК (mitochondrial DNA depletion syndrome)
- MTLE-HS** - мезіальна скронева епілепсія зі склерозом гіпокампа (mesial temporal lobe epilepsies with hippocampal sclerosis)
- mtRaM** - мітохондріальний канал режиму швидкого поглинання Ca^{2+} (mitochondrial rapid mode of Ca^{2+} uptake)
- mtRyR2** - мітохондріальний ріанодиновий рецептор 2 (mitochondrial ryanodine receptor 2)
- MTS** - сигнал націлювання на мітохондрії (mitochondrial targeting signal)
- mtSSB** - мітохондріальний протеїн, що зв'язує молекули одноланцюгових ДНК (mitochondrial single-stranded DNA binding protein)
- mtSSBP** - мітохондріальний протеїн, що зв'язує молекули одноланцюгової ДНК (mitochondrial single-stranded DNA binding protein)
- mtTOPI** - мітохондріальна топоізомераза (mitochondrial topoisomerase)
- mtZFN** - мітохондріально націлена нуклеаза з доменами цинкових пальців (mitochondrially targeted zinc-finger nucleases)
- NARP** - нейропатія, атаксія та пігментний ретиніт (neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa)
- NCLX/SLC8B1** - $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}/\text{Li}^+$ обмінник (sodium-calcium-lithium-exchanger/solute carrier family 8 member B1)
- NCR** - некодуючий регіон (noncoding region)
- NCX/SLC8A1** - $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмінник (sodium-calcium exchanger / solute carrier family 8 member A1)
- NDUFA** - субодиниця А оксидоредуктази (NADH: ubiquinone oxidoreductase subunit A)
- NDUFS** - субодиниця S убихінооксидоредуктази (NADH: ubiquinone oxidoreductase subunit S)
- NEDMIAL** - розлад нервово-психічного розвитку з тяжкими руховими порушеннями та відсутністю мови (neurodevelopmental disorder with severe motor impairment and absent language)
- NELABA** - неонатальна тяжка енцефалопатія з лактацидозом та аномаліями головного мозку (neonatal severe encephalopathy with lactic acidosis and brain abnormalities)

- NEMMLAS** - мітохондріальне порушення розвитку нервової системи з аномальними рухами та лактацидозом і без судом (neurodevelopmental disorder with abnormal movements and lactic acidosis and without seizures)
- NFE2L2** - нуклеарний фактор E2, подібний фактору транскрипції 2 bZIP (NFE2 (nuclear factor E2-related factor 2) like bZIP transcription factor 2)
- NGS** - секвенування наступного покоління (next-generation sequencing)
- NMII** - нем'язовий міозин II (myosin II)
- NNT** - нікотинамід нуклеотидтрансгідрогеназа (nicotinamide nucleotide transhydrogenase)
- NPHP** - нефронофтизоподібна нефропатія 1 (nephronophthisis-like nephropathy)
- NPHS** - нефротичний синдром (nephrotic syndrome)
- NRF** - ядерний респіраторний фактор (nuclear respiratory factor)
- NTS** - N-термінальна пептидна препослідовність (N-terminal targeting sequences)
- OMM** - зовнішня мембрана мітохондрій (outer mitochondrial membrane)
- OPA1** - мітохондріальний динамін атрофії зорового нерва 1 (optic atrophy 1 mitochondrial dynamin like GTPase)
- OPA3** - регулятор ліпідного обміну зовнішньої мітохондріальної мембрани OPA3 (outer mitochondrial membrane lipid metabolism regulator OPA3)
- PAM16** - транслоказний асоційований мотор 16 (presequence translocase associated motor 16)
- PARP** - полі(АДФ-рибозо)полімераза (poly(ADP-ribose) polymerase)
- PBT** - трансфер полярних тілець (polar body genome transfer)
- PCH** - понтоцеребелярна гіноплазія (pontocerebellar hypoplasia)
- PCT** - пізня шкірна порфірія (porphyria cutanea tarda)
- PDH** - піруватдегідрогеназа (pyruvate dehydrogenase)
- PDHA1** - субодиниця $\alpha 1$ піруватдегідрогенази E1 (pyruvate dehydrogenase E1 subunit alpha 1)
- PDK** - кіназа піруватдегідрогенази (pyruvate dehydrogenase kinase)
- PEBEL** - рання прогресуюча енцефалопатія з набряком головного мозку та/або лейкоенцефалопатія (early-onset progressive encephalopathy with brain edema and/or leukoencephalopathy)
- PEO** - прогресуюча зовнішня офтальмоплегія (progressive external ophthalmoplegia)
- PGAM5** - мітохондріальна серин/треонінова протеїнфосфатаза PGAM5 (PGAM family member 5, mitochondrial serine/threonine protein phosphatase)
- PGC-1 α** - коактиватор 1 α -рецепторів γ , активований проліфераторами пероксисом (co-activator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha)
- PiC** - мітохондріальний фосфатний переносник (phosphate carrier)
- PTEN** - кіназа 1, індукована гомологом фосфатази і тензином (PTEN (phosphatase and tensin homolog) induced kinase 1)
- PKDYS** - паркінсонізм-дистонія (parkinsonism-dystonia)
- PNC** - антипортер піримідинових нуклеотидів (pyrimidine nucleotide carriers)
- PNPT1** - полінуклеотидфосфорилаза 1 (polyribonucleotide nucleotidyltransferase 1)
- PNT** - трансфер пронуклеусів (pronuclear transfer)
- POLG** - ДНК-полімераза γ (DNA polymerase γ)
- POLRMT** - мітохондріальна РНК-полімераза (RNA polymerase mitochondrial)
- PPAR** - рецептори, активовані проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor)

- PRKN** - убіквітинпротеїнлігаза E3 паркін RBR (parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase)
- PRLTS** синдром Педро (Perrault syndrome)
- PS** - синдром Пірсона (Pearson syndrome)
- RBF** - «рвані сині волокна» (ragged blue fibres)
- RBFVD** синдром дефіциту рибофлавіну (riboflavin deficiency)
- RCD** - регульована загибель клітин (regulated cell death)
- RFK** - рибофлавінкіназа (riboflavin kinase)
- RIC** - комплекс імпорту РНК (RNA import complex)
- RNA-seq** - секвенування РНК (RNA-sequencing)
- RRF** - «рвані червоні волокна» (ragged-red fibers)
- RRM2B** - р53-індукована мала субодинаця рибонуклеотидредуктази (ribonucleotide reductase regulatory TP53 inducible subunit M2B)
- SAM** - техніка сортування та збирання (sorting and assembly machinery)
- SAMHD1** - дезоксирибонуклеотидтрифосфаттрифосфогідролаза 1, що містить домени SAM і HD (SAM and HD domain containing deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase 1)
- SANDO** - синдром сенсорної атаксії, нейропатії, дизартрії та офтальмоплегії (sensory ataxia neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia)
- SARM1** - протеїн 1, що містить стерильний альфа-мотив та мотив TIR (sterile alpha and TIR motif containing 1)
- SCA** - спіноцеребелярна атаксія (spinocerebellar ataxia)
- SCAE** - синдром мітохондріальної спіноцеребелярної атаксії з епілепсією (mitochondrial spinocerebellar ataxia with epilepsy)
- SCAR** - аутосомно-рецесивна спіноцеребелярна атаксія (spinocerebellar ataxia autosomal recessive type)
- SCS** - сукциніл-КоА-синтетаза (succinyl-CoA synthetase)
- SDH** - сукцинатдегідрогеназа (succinate dehydrogenase)
- SERAC1** - протеїн 1, що містить сериновий активний сайт (serine active site containing 1)
- SIDBA** - вроджена сидеробластна анемія (congenital sideroblastic anemia)
- SIRT** - сиртуїн (sirtuin)
- SLE** - інсультподібні епізоди (stroke-like episode)
- SLSMD** - одиночне великомасштабне видалення мтДНК (single large-scale mtDNA deletions)
- SMDMDM** - аутосомно-рецесивна спондилометафізарна дисплазія, тип Мерарбейн-Даргер-Мелкі (spondylometaphyseal dysplasia, Megarbane-Dagher-Melki type)
- SNV** - однонуклеотидні варіанти (single nucleotide variants)
- SOD** - супероксиддисмутаза (superoxide dismutase)
- SPG** - спастична параплегія (spastic paraplegia)
- SUCLA2** - АДФ-формуюча субодинаця β сукцинат-КоА-ліази (succinate-CoA ligase ADP-forming subunit beta)
- SUCLG** - ГДФ-формуюча субодинаця β сукцинат-КоА-ліази (succinate-CoA ligase GDP-forming subunit beta)
- TDCS** - транскраніальна стимуляція постійним струмом (transcranial direct current stimulation)
- TDO** - триптофан-2,3-діоксигеназа (tryptophan 2,3-dioxygenase)
- TEFM** - мітохондріальний фактор елонгації транскрипції (mitochondrial transcription elongation factor)

- TFAM** - фактор мітохондріальної транскрипції A (transcription factor A, mitochondria)
- TFB2M** - мітохондріальний фактор транскрипції B2 (transcription factor B2, mitochondrial)
- THC** - несиндромальна тромбоцитопенія (thrombocytopenia)
- THMD** - синдром порушення метаболізму тіаміну (thiamine metabolism dysfunction syndrome)
- TIMM** - транслоказа внутрішньої мембрани мітохондрій (translocase of inner mitochondrial membrane)
- TIMMDC1** - протеїн 1, що містить домен транслокази внутрішньої мембрани мітохондрій (translocase of inner mitochondrial membrane domain containing 1)
- TK2** - тимідинкіназа 2 (thymidine kinase 2)
- TNT** - тунельні нанотрубочки (tunneling nanotubes)
- TOMM** - транслоказа зовнішньої мітохондріальної мембрани (translocase of outer mitochondrial membrane)
- TP53** - пухлинний білок p53 (tumor protein p53)
- TPK1** - тіамінпірофосфокіназа 1 (thiamin pyrophosphokinase 1)
- TRAP1** - білок 1, асоційований з рецептором TNF (TNF receptor associated protein 1)
- TRI** - модифікований трихромний барвник Гоморі
- TWINK** - twinkle-мтДНК геліаза (twinkle mtDNA helicase)
- TYMP** - тимідинфосфорилаза (thymidine phosphorylase)
- UGI** - інгібітор урацилглікозилази (uracil glycosylase inhibitor)
- UPR^{am}** - відповідь, яка активується неправильним націлюванням білків (unfolded protein response activated by mistargeting of proteins)
- UPR^{mt}** - мітохондріальна відповідь на розгорнуті протеїни (mitochondrial unfolded protein response)
- UPS** - убіквітин-протеасомна система (ubiquitin-proteasome system)
- VDAC** - потенціалзалежний аніонний канал (voltage dependent anion channel)
- VHL** - фактор фон Хіппеля-Ліндау (factor Von Hippel-Lindau)
- VP** - варієгатна порфірія (variegate porphyria)
- WES** - повноекзомне секвенування (whole exome sequencing)
- WFS1** - синдром Вольфрама 1 (Wolfram syndrome 1-WFS1, DIDMOAD – diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness)
- WGS** - повногеномне секвенування (whole genome sequencing)
- WWTR1** - фосфоліпідтрансацетилаза або регулятор транскрипції 1, що містить домен WW / тафазин (WW domain containing transcription regulator 1/tafazzin)

Наше остаточне старіння і смерть прописані дрібним шрифтом контракту, який ми підписали з нашими мітохондріями два мільярди років тому.

Професор еволюційної біохімії
Університетського коледжу Лондона
Нік Лейн (Nick Lane)

ВСТУП

Спадкові мітохондріальні захворювання являють собою первинні мітохондріальні цитопатії (ПМЦ), які організовують найбільшу нозологічну групу спадкових хвороб, пов'язаних з порушеннями метаболізму. Першовідкривачем нозологічного класу спадкових мітохондріальних захворювань по праву вважають професора Рольфа Люфта (Rolf Luft), який разом із колегами відділення ендокринології Каролінської університетської лікарні у 1958 році продемонстрував, що мітохондріальна дисфункція може бути основною причиною розвитку хвороби. Вони описали випадок тяжкого гіперметаболізму нетиреоїдного генезу, який був спричинений порушенням функції мітохондріального дихального ланцюга (МДЛ). На сьогодні встановлено, що мутації близько 400 генів, розташованих як в мітохондріальній ДНК (мтДНК), так і в ядерній ДНК, можуть призвести до розвитку ПМЦ. Залежно від локалізації мутованого гена ПМЦ передаються різними типами спадкування. Первинні мітохондріальні цитопатії, зумовлені мутаціями генів мтДНК, успадковуються по материнській лінії, а ПМЦ, зумовлені мутаціями генів ядерної ДНК, характеризуються аутосомно-домінантним (АД), аутосомно-рецесивним (АР) або Х-зчепленим (Хзч) типом успадкування.

Більшість мутацій причинно-значущих генів, асоційованих з ПМЦ, призводить до порушення аеробної генерації енергії мітохондріями, зумовлюючи розвиток мітохондріальної дисфункції, яка характеризується надмірною продукцією активованих кисневмісних метаболітів (АКМ) та розвитком оксидативного стресу. Порушення мітохондріальної генерації енергії клінічно виявляються симптомами ураження всіх органів і систем, насамперед найбільш енергозалежних тканин головного мозку, м'язів, серця, органів зору (сітківки ока) та слуху (вушного раулика). З цієї причини ПМЦ найчастіше клінічно проявляються енцефалопатіями, нейродегенеративними захворюваннями, нейропатіями, міопатіями, кардіоміопатіями, пігментним ретинітом, атрофією зорового нерва, нейросенсорною приглухуватістю. Первинні мітохондріальні цитопатії зазвичай супроводжуються прогресивністю перебігу та мультисистемністю ураження органів та систем, але, в деяких випадках, зустрічається лише моноорганне залучення. Маніфестація ПМЦ може відбуватися в різні вікові періоди людини, але чим раніше виникає захворювання, тим важчий його подальший перебіг. Так, початок захворювання на неонатальному періоді життя несе високий ризик несприятливого результату. Первинні мітохондріальні захворювання суттєво знижують якість життя і здебільшого вкорочують його тривалість життя.

Різноманітність та мультисистемність проявів ПМЦ об'єктивно зумовлюють складність інтерпретації клінічної симптоматилогії та лабораторно-інструментальних ознак захворювання, що суттєво ускладнюють своєчасність діагностики цих захворювань. Вважають, що значна частина хворих на ПМЦ залишається протягом усього життя без правильно встановленого діагнозу.

Метою цього підручника є висвітлення сучасних уявлень про причини первинної мітохондріальної дисфункції, клінічні прояви, методи діагностики, підходи до терапії та профілактики різних ПМЦ.

Автори висловлюють щиру подяку завідувачці кафедри біохімії та медичної хімії Дніпровського державного медичного університету доктору медичних наук, професору Ганні Сергіївні Маслак, професору кафедри фармакології Дніпровського державного медичного університету, доктору медичних наук Віталію Йосиповичу Мамчуру за конструктивні зауваження щодо змісту тексту та пропозиції, спрямовані на поліпшення розуміння викладеного матеріалу у пропонованому підручнику.

РОЗДІЛ 1. БУДОВА ТА ФУНКЦІЇ МІТОХОНДРІЙ

Мітохондрії є клітинними органелами, основною функцією яких є забезпечення енергетичних потреб еукаріотичних клітин шляхом синтезу аденозинтрифосфату (АТФ). У здорової дорослої людини синтезується близько 50 кг АТФ на добу. Крім продукції АТФ, мітохондрії беруть участь у синтезі ацетил-КоА, НАДН та гуанозинтрифосфату (ГТФ), амінокислот, залізо-сірчаних (Fe-S) кластерів, гему, фосфоліпідів; в обміні вітамінів, стероїдних гормонів, кальцію, заліза, запрограмованої загибелі клітин та активності запального процесу, підтримуючи стан здоров'я та зумовлюючи ризик розвитку різних патологічних процесів, а також вони визначають якість та тривалість життя.

Мітохондрії вперше були описані в 1857 році швейцарським анатомом Рудольфом фон Келлікером (Rudolf von Koelliker), який під час вивчення людських м'язів ідентифікував нові органи клітини, які він назвав «саркосомами». У 1890 році Річард Альтманн (Richard Altmann) і Карл Бенда (Carl Benda) визначили внутрішньоклітинні довгі гранулоподібні структури (мітохондрії) і назвали їх «міобластами». Термін «мітохондрія» (mitos – нитка, chondros – гранула) запропонував Карл Бенда в 1898 році. Всі клітини організму містять численний пул мітохондрій, і в більшості клітин пул мітохондрій становить приблизно 25 % усього обсягу цитоплазми. Репрезентативність пулу мітохондрій залежить від типу клітин та рівня їх енергообміну. Наприклад, ооцити містять понад 100 000, гепатоцити – близько 4 000, фібробласти – лише кілька сотень, а сперматозоїди – 50–75 мітохондрій. Причому в зрілих сперматозоїдах мітохондрії розташовуються в середній

частині джгутика і, взаємодіючи один з одним, утворюють товсту мітохондріальну оболонку у формі спіралі.

Згідно з ендосимбіотичною гіпотезою мітохондрії виникли приблизно 1,6 млрд років тому від α -протеобактерій, споріднених із сучасними рикетсіями, які були асимільовані примітивними гліколітичними еубактеріями. Вважають, що вихідні анаеробні еукаріотичні клітини поглинули аеробні α -протеобактерії, які радикально підвищили енергозабезпечення клітин-господарів за рахунок продукції АТФ в обмін на безпеку свого проживання (відео: <https://youtu.be/vnw76pfiteQ>).

1.1. БУДОВА МІТОХОНДРІЙ

1.1.1. ЗАГАЛЬНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО БУДОВУ МІТОХОНДРІЙ

1.1.1.1. Основні компартменти мітохондрій

Мітохондрії є клітинними органелами довгастої форми, розмір яких становить близько 0,5–1,0 мкм (рис. 1).

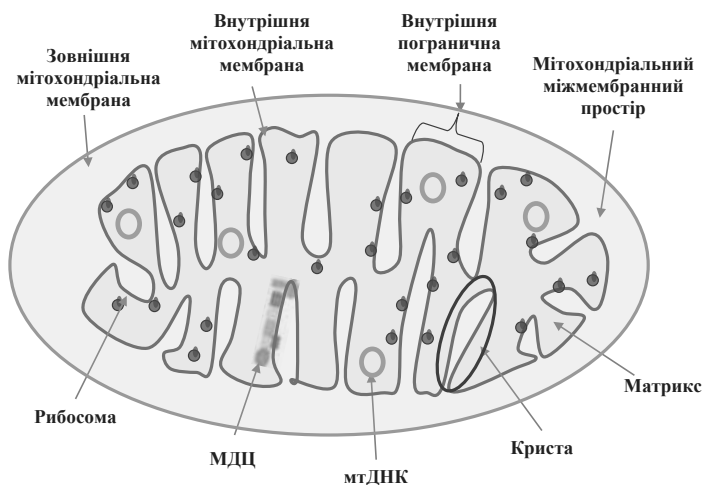


Рис. 1. Будова мітохондрій

Мітохондрії мають дві фосфоліпідні мембрани: гладку зовнішню мітохондріальну мембрану (outer mitochondrial membrane – OMM) і складчасту внутрішню мітохондріальну мембрану (inner mitochondrial membrane – IMM). Внутрішня мітохондріальна мембрана утворює спрямовані всередину пальцеподібні інвагінації, які дістали назву «кристи». Площа поверхні IMM у клітинах з високим енергообміном за рахунок складчастої структури більше ніж у 10 разів перевищує площу поверхні OMM. Ділянки IMM, розташовані паралельно OMM між кристами, називаються внутрішньою прикордонною мембраною (inner boundary membrane – IBM). Зовнішня та внутрішня мітохондріальні мембрани утворюють два простори мітохондрії: міжмембранний простір (intermembrane space – IMS) та мітохондріальний матрикс (мітоматрикс).

1.1.1.2. Мітохондріальні мембрани

Мітохондріальні мембрани є двошаровими ліпідними плівчастими утвореннями. Зовнішня мембрана обволікає мітохондрію, а внутрішня – мітоматрикс: OMM за ліпідним складом подібна до цитолеми еукаріотичних клітин, а IMM подібна до кардіоліпн-вмісних бактеріальних мембран. Відмітними ознаками ліпідних композицій мітохондріальних мембран є: високий рівень вмісту кардіоліпіну, особливо в IMM, та фосфоліпідів (фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну) з мінімальною присутністю стеролів та сфінголіпідів. Вміст кардіоліпіну в IMM становить приблизно 15–20 % від загальної маси фосфоліпідів мембрани.

1.1.1.2.1. Зовнішня мітохондріальна мембрана

Зовнішня мітохондріальна мембрана є плівчастою структурою, яка огортає вміст мітохондрії і виділяє мітохондрію як самостійну внутрішньоклітинну органелу. За своєю морфологією OMM нагадує сито за рахунок високого представництва порінових потенціалзалежних аніонних каналів (voltage dependent anion channel – VDAC), через які вільно проходять іони та невеликі

незаряджені молекули (відео: <https://youtu.be/YeZ71SBoJ5g>). Великі протеїнові молекули транспортуються через ОММ спеціальною транслоказною машинерією. Зовнішня мітохондріальна мембрана є платформою для численних сенсингових та контактних протеїнових комплексів, що забезпечують інтеграцію мітохондрій у функціональну органелярну мережу.

1.1.1.2.2. Внутрішня мітохондріальна мембрана

На відміну від пористої морфології ОММ, IMM характеризується високою щільністю мембранної структури, подолання якої навіть іонами можливе лише за допомогою специфічних селективних мембранних транспортерів. Селективність транспортування іонів спричиняє до перерозподілу різнозаряджених іонів, що зумовлює виникнення на IMM електрохімічного потенціалу на рівні приблизно 180 мВ. Поверхня IMM, прилегла до вмісту мітоматриксу, негативно заряджена електронами (N-сторона мембрани), а поверхня IMM, що обмежує вміст порожнини кристи, позитивно заряджена протонами (P-сторона мембрани). Внутрішня мітохондріальна мембрана є однією з найбагатших на білки мембран клітини, середня відстань між білками на IMM становить менше ніж 10 нм.

1.1.1.2.2.1. Мітохондріальні кристи

Вважають, що кристи є ультраструктурними ознаками аеробно активних мітохондрій, оскільки вони є платформою для всіх комплексів МДЛ. Довжина або висота крист досягає кількох сотень нм. В основі крист мембрани протилежних боків зближуються, утворюючи вузькі отвори входу в порожнину крист, діаметр яких становить приблизно 20–50 нм. Кристи та IBM з'єднані трубчастими структурами – з'єднаннями крист (slit-like structures, the cristae junctions – CJ). Трубчасті з'єднання крист є круглі або овальні каналці діаметром від 12 до 40 нм, висота CJ становить приблизно 50 нм. В області CJ розташовуються протеїни сайту мітохондріального контакту та системи організації

крист (mitochondrial contact site and cristae organizing system – MICOS). На мембрані крист розташовуються численні молекули механізмів МДЛ (рис. 2).

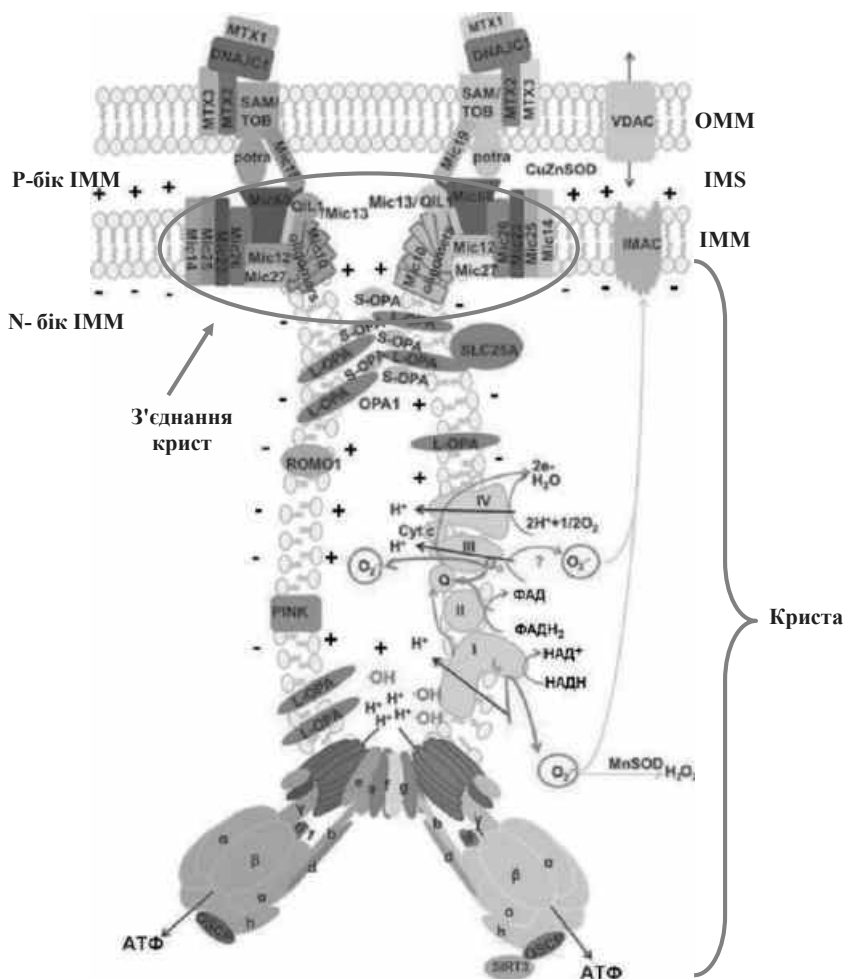


Рис. 2. Будова кристи мітохондрій [Ježek P. і співавт., 2023]

Формування та підтримка архітектури мітохондріальних крист опосередковано трьома основними молекулярними структурами: 1) комплексом MICOS; 2) мітохондріальним динаміном атрофії зорового нерва 1 (optic atrophy 1 mitochondrial dynamin like GTPase – OPA1) та 3) кардіоліпіном. Комплекс MICOS з'єднує кристи з IBM та формує вигин мембрани в місці зчленування; динамін OPA1 підтримує розмір діаметра порожнини кристи; кардіоліпін підтримує кривину мембрани стінок крист. Комплекс MICOS і OPA1 не тільки фізично взаємодіють, але і є компонентами одного й того ж сигнального шляху, що регулює біогенез крист.

1.1.1.2.2.1.1. Сайт мітохондріального контакту та система організації крист

Сайт MICOS є гетероолігомерним мембранним білковим комплексом, який відіграє ключову роль у поєднанні мембран крист і IBM. Зниження рівня представництва субодиниць MICOS зумовлює відділення мембрани крист від IMM, що викликає утворення мембранних стоків усередині мітоматриксу. Комплекс MICOS формує в IMM протеїнову структуру скелетів, яка визначає з'єднання мембрани кристи і IBM, а також вигин IMM в місці зчленування. Комплекс MICOS являє собою стійке консервативне утворення, яке не тільки підтримує цілісність IMM, але й перебуває у сталому зв'язку з протеїнами OMM, такими як: TOMM40 машинерії TOMM, SAM50 машинерії SAM та мітохондріальним каналом VDAC. Протеїнове об'єднання MICOS/SAM дістало назву «мітохондріальний міжмембранний мостовий комплекс» (mitochondrial intermembrane space bridging complex – MIB) (рис. 3).

Основними компонентами комплексу MICOS, які зумовлюють з'єднання мембрани кристи з IBM, є субодиниці IMMT/MIC60 та MICOS10/MIC10, які для досягнення своїх функціональних цілей використовують різні молекулярні механізми. Трансмембранний протеїн IMMT/MIC60 є найстарішим компонентом комплексу

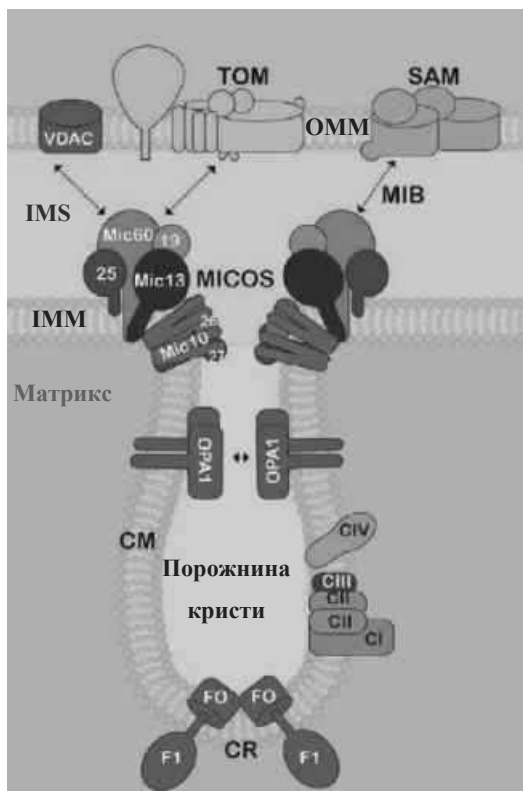


Рис. 3. Сайт мітохондріального контакту та система організації крист [Huang C. та співавт., 2023]

MICOS. Зрілий білок IMMT/MIC60 складається з N-термінального ліпідзв'язувального трансмембранного домену, великого центрального спіраль-спірального домену та C-термінального домену – мітофіліну. Центральний та мітофіліновий домени протеїну IMMT/MIC60 з'єднані амфipатичною спіраллю, яка відіграє ключову роль у мембранозгинальній активності. У мітохондрії протеїн IMMT/MIC60 N-термінальним доменом пов'язаний з IMM, тоді як спіраль-спіральний домен і C-термінальний домен розташовуються в IMS. Протеїн MICOS10/MIC10 містить два трансмембранних домени, які двічі перетинають IMM так, що

N- і С-термінальний регіони його молекули містяться в IMS. Така топологія надає молекулі MICOS10/MIC10 структуру, подібну до шпильки. Характерною особливістю протеїну MICOS10/MIC10 є наявність консервативних послідовностей гліцинових залишків GxGxGxG на обох трансмембранних доменах. Послідовності гліцинових залишків надають молекулам MICOS10/MIC10 здатність до олігомеризації. Гомоолігомеризація протеїнів MICOS10/MIC10 спричиняє формування олігомеру з вигнутою формою, яка і зумовлює вигин IMM.

Субодиноці IMMT/MIC60 і MICOS10/MIC10 утворюють два субкомплекси або модулі MICOS, які з'єднані субодиноцею MICOS13 (табл. 1).

Таблиця 1

Субодиноці MICOS

Протеїн	Функції
Субкомплекс IMMT	
IMMT (inner membrane mitochondrial protein), або MIC60 (MICOS complex subunit mic60), або мітофілін	Бере участь у з'єднанні кристи та IBM, забезпечує кривину мембрани, полегшує біогенез ліпідів та білків, прямо взаємодіє з CHCHD3/MIC19 та транслоказним протеїном SAM50
CHCHD3 (coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain) або MIC19	Миристоїльований білок IMM, що регулює функцію MIC60 та стабілізує взаємодію MICOS-MIB
CHCHD6 (coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 6), або MICOS25, або MIC25	Взаємодіє з транслоказною субодиноцею SAM50
Субкомплекс MICOS10	
MICOS10 (mitochondrial contact site and cristae organizing system subunit 10), або MINOS1, або MIC10	Бере участь у з'єднанні мембрани кристи й IBM
APOO (apolipoprotein O), або MICOS26, або MIC26	Дестабілізує олігомеризацію MICOS10
APOOL (apolipoprotein O like), або MICOS27, або MIC27	Стабілізує олігомеризацію MICOS10
Субодиноця, з'єднувальна субкомплекси MICOS	
MICOS13 (mitochondrial contact site and cristae organizing system subunit 13), або QIL1, або MIC13	З'єднує субодиноці IMMT та MICOS10

Закінчення табл. 1

Протеїн	Функції
Периферичні компоненти	
DNAJC11 (DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C11)	Допомагає підтримувати нормальну морфологію крист
ARMC1 (armadillo repeat containing 1)	Контролює розподіл мітохондрій у клітині

Ключовими функціями обох субкомплексів MICOS є з'єднання мембрани кристи з внутрішньою прикордонною мембраною та підтримка кривини зчленування мембран.

Перший модуль комплексу MICOS містить три субодиниці: IMMT/MIC60, CHCHD3/MIC19 та CHCHD6/MIC25. Основний компонент першого модуля – трансмембранний протеїн IMMT/MIC60 має здатність з'єднувати мембрану кристи з IBM незалежно від інших субодиниць MICOS. Надекспресія гена *Mic60* зумовлює збільшення розгалуження мембранних доменів крист. Субодиниця IMMT/MIC60, крім участі в міжмембранних контактах, взаємодіє з протеїнами TOMM40, SAM50, VDAC зовнішньої мітохондріальної мембрани і кіназою 1, індукованої гомологом фосфатази і тензином (phosphatase and tensin homolog) induced kinase 1 – PINK1), вбудованою в IMM. Активність IMMT/MIC60 перебуває під контролем регулівного впливу спірально-спірального домену субодиниці CHCHD3/MIC19. Делеція генів *Mic60* або *Mic19* у дріжджів призводить до втрати зв'язку IBM з мембраною крист і випадання останніх у стопки нагромаджених мембранних проекцій усередині мітоматриксного простору. Ці аномалії крист супроводжуються різким зниженням продукції АТФ, що призводить до інгібування механізмів проліферації та виживання клітин. Субодиниця CHCHD6/MIC25 безпосередньо взаємодіє із субодиницею машинерії SAM – SAM50. Однак продемонстровано, що дефіцит субодиниці *Mic25* незначно впливає на цілісність комплексу MICOS та архітектуру крист мітохондрій.

Протеїни MICOS10/MIC10, APOO/MIC26, APOOL/MIC27 формують другий функціональний модуль комплексу MICOS. Основний компонент цього модуля є протеїн MICOS10/MIC10, який за рахунок своєї здатності гомоолігомеризуватися підтримує вигин IMM. Гомоолігомеризація протеїну MICOS10/MIC10 регулюється впливом двох субодиниць другого модуля: APOO/MIC26, APOOL/MIC27. Субодиниця APOOL/MIC27 стабілізує олігомеризацію MICOS10/MIC10, підтримуючи кривину вигину, тоді як субодиниця APOO/MIC26 дестабілізує олігомери MICOS10/MIC10, знижуючи ступінь кривини стику мембран. Завдяки своїй еволюційній спорідненості з аполіпопротеїнами субодиниці APOO/MIC26, APOOL/MIC27 специфічно зв'язуються з фосфоліпідами і тим самим модулюють ліпідне оточення комплексу MICOS. Субодиниця MICOS13/MIC13 з'єднує модулі комплексу MICOS, утворюючи молекулярний міст між IMMT/MIC60 та MICOS10/MIC10. Делеція гена *Mic13* супроводжується дестабілізацією комплексу MICOS.

Протеїн C11 (DNAJC11) сімейства білків теплового шоку DnaJ (Hsp40) містить N-термінальний J-домен, характерний для кошаперонів Hsp40, а також C-термінальний домен DUF3395. Протеїн DNAJC11 у комплексі MICOS перебуває у взаємозв'язку з IMMT/MIC60, але його остаточне функціональне значення залишається не з'ясованим. Вважають, що протеїн DNAJC11 сприяє підтримці нормальної морфології крист.

Мутації генів субодиниць MICOS супроводжуються розвитком важких форм ПМЦ.

Комплекс MICOS також бере участь в обміні фосфоліпідів та транспортуванні протеїнів. Вважають, що комплекс MIB сприяє біосинтезу та перенесенню фосфоліпідів (фосфатидилетаноламіну та фосфатидилсерину) на сайті контакту мітохондрій з ендоплазматичним ретикуломом (endoplasmic reticulum – ER), за рахунок взаємодії з ER-асоційованим транспортером SLC25A46 (solute carrier family 25 member 46). Комплекс MICOS сприяє

імпорту протеїнів у мітохондрії, взаємодіючи з різними транслоказними машинеріями. Продемонстровано, що субодинаця IMMТ/MIC60 полегшує вбудовування ОММ білків, що містять домен β -бочки, за рахунок створення умов взаємодії машинерій ТОММ і SAM. Також IMMТ/MIC60 полегшує рекрутування протеїну MIA40. Дефіцит основного компонента першого субкомплексу IMMТ/MIC60 супроводжується зниженням активності імпорту білків, багатих на цистеїнові залишки, які після транслокації через ОММ переносяться до IMM мітохондріальною системою імпорту та складання протеїнів MIA.

1.1.1.2.2.1.2. Протеїн OPA1

Протеїн OPA1, який належить до великого сімейства динамінових ГТФаз, асоційований з IMM і бере участь як у ремоделюванні архітектури крист, так і злитті мітохондрій, забезпечуючи возз'єднання IMM різних мітохондрій, що зливаються. Також протеїн OPA1 стимулює димеризацію АТФ-синтази F_1F_0 . У людини ідентифіковано вісім різних ізоформ протеїну OPA1. Абляція або нокдаун гена *Opa1* в експериментальних тварин призводить до виникнення морфологічно аберантних крист, а надекспресія гена *Opa1* – до збільшення кількості крист та зменшення розміру ширини порожнини крист. Молекула OPA1 містить націлюючу N-термінальну мітохондріальну послідовність (mitochondrial targeting sequence – MTS), трансмембранний домен, спірально-спіральний домен, висококонсервативний ГТФазний домен, середній домен і C-термінальний ефекторний домен ГТФази (GTPase effector domain – GED). Після імпорту в мітохондрії послідовність MTS протеїну OPA1 відщеплюється процесинговою пептидазою (mitochondrial processing peptidase – MPP), що зумовлює формування зрілої або довгої форми протеїну OPA1 (I-OPA1). Надалі стрес-чутлива цинкова металопептидаза IMM (OMA1 zinc metallopeptidase – OMA1) розщеплює сайт S1 довгої форми I-OPA1, який розташований між трансмембранним та спірально-спіральним доменами, що зумовлює утворення со-

лютабної короткої форми OPA1 (s-OPA1). Довгі форми l-OPA1 вбудовуються в мембрани стінок крист переважно в нижній третині крист і, олігомеризуючись, зв'язують мембрани протилежних стінок крист між собою, регулюючи розмір діаметра порожнини крист. Короткі форми s-OPA1 сприяють олігомеризації l-OPA1.

Експресія OPA1 визначає стабільність архітектури крист мітохондрій (рис. 4).

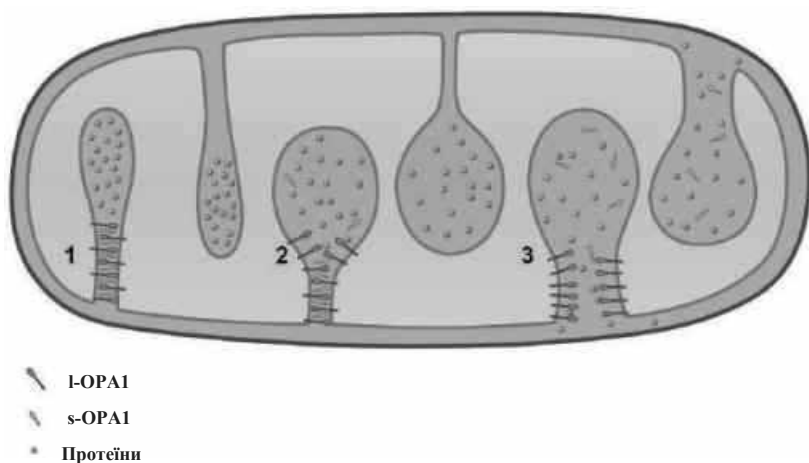


Рис. 4. Роль протеїну OPA1 в ремоделюванні крист мітохондрій
[Pernas L, Scorrano L., 2016]

Примітка: 1. Підтримання структури крист олігомерами l-OPA1. 2. Руйнування олігомерів l-OPA1 та розширення порожнини крист. 3. Дестабілізація олігомерів l-OPA1 та порушення архітектури крист, відкриття порожнини кристи та вивільнення білків в IMS.

Довгі форми l-OPA1 беруть участь у злитті мітохондрій, тоді як s-OPA1 опосередковують розподіл мітохондрій.

1.1.1.2.2.1.3. Кардіоліпін

Кардіоліпін є гліцерофосфоліпідом, який присутній у мембранах прокаріотів та мітохондрій еукаріотів. Молекула кардіоліпіну характеризується димерною структурою, яка має чотири ацильні ланцюги та два фосфатидилові фрагменти, пов'язані з гліцери-

ном. Димерна структура надає молекулі кардіоліпіну конічної форми, її полярна область являє собою вершину, а гнучкі ацильні ланцюги – основу конуса. Конусоподібна молекулярна архітектура кардіоліпіну та його переважне розташування в зовнішньому ліпідному шарі IMM лежать в основі його здатності визначати кривину мембран крист мітохондрій. Продемонстровано, що кардіоліпін, молекула якого характеризується негативно вигнутою формою, чинить латеральний тиск на IMM, викликаючи у неї негативну кривину. Вигин IMM призводить до утворення крист, а надалі підтримці їхньої архітектури. Сегрегація кардіоліпіну та інших конічних ліпідів у деформованих ділянках мембрани, посилює ступінь їхньої кривини, особливо виражену на гребенях крист.

Кардіоліпін, крім фундаментальної участі у підтримці мембранної архітектури мітохондрії, стабілізує комплекси ланцюга електронного транспорту (I–IV), сприяє складанню димерів АТФ-синтази F_1F_0 та суперкомплексів дихального ланцюга, опосередковує формування білково-білкових та білково-ліпідних інтрамембранних взаємодій і розвитку мітофагії.

1.1.1.2.2.1.4. Пластичність крист

Кристи є високодинамічними незалежними індивідуальними біоенергетичними одиницями IMM. Форма і кількість крист може змінюватися залежно від енергопотреб клітини. Продемонстровано, що чим інтенсивніший енергообмін клітини, тим вища щільність крист у мітохондрії. Також і форма крист залежить від рівня енергообміну. Вважають, що активність АТФ-синтази F_1F_0 сприяє зменшенню жорсткості мембрани крист, яка визначає їх форму. Залежно від особливостей форми розрізняють плоскі та тубуло-везикулярні кристи. Плоскі кристи можуть бути представлені дискоїдальним та ламелярним морфотипом, а тубуло-везикулярні кристи – трубчастим, везикулярним та неправильним тубуло-везикулярним морфотипом (табл. 2).

Таблиця 2
Морфотипи мітохондріальних крист
 [Pánek і співавт., 2020]

Категорії крист	Морфотип	Форма	
		Поперечний розріз	Поздовжній розріз
Пласкі кристи	Дискоїдальний		
	Ламелярний		
Тубуло-везикулярні кристи	Трубчастий		
	Везикулярний		
	Неправильний тубуло-везикулярний		

Найбільш часто зустрічаються ламелярний і трубчастий морфотипи крист. Ламелярні кристи характерні для мітохондрій, локалізованих у клітинах з високими енергетичними потребами, тоді як трубчасті кристи часто зустрічаються в мітохондріях, які містяться в клітинах з низьким рівнем енергетичних потреб.

1.1.1.3. Міжмембранний простір

Між ОММ та ІММ розташовується мітохондріальний міжмембранний простір. Ширина ІМС між ОММ та ІВМ у середньому становить 20 нм. Мітохондріальний міжмембранний простір складається з двох частин: периферичного ІМС, яке обмежене ОММ та ІВМ, та ІМС порожнини крист. Мітохондріальний мі-

жмембранний простір, беручи участь в обміні речовин, відіграє ключову роль у координації активності мітохондрій та внутрішньоклітинних процесів.

1.1.1.4. Мітохондріальний матрикс

Усередині простору, оточеного IMM, – мітоматриксі – наявні кілька копій мтДНК, рибосоми та численні білки та пептиди. У мітоматриксі відбуваються реплікація мтДНК, транскрипція, трансляція та всі метаболічні реакції мітохондрій.

1.1.2. ГЕНЕТИЧНА СИСТЕМА МІТОХОНДРІЙ

Мітохондрії є єдиними органелами, які, поряд з ядром клітини, мають власну ДНК. Генетична система мітохондрій включає мтДНК, матричну РНК (мРНК), транспортну РНК (тРНК), рибосомальну РНК (рРНК), некодуючі РНК (нкРНК) і рибосоми.

1.1.2.1. Будова мітохондріальної ДНК

Мітохондріальна ДНК людини являє собою кільцеву молекулу дволанцюгової ДНК (дцДНК), що складається з 16 569 пар основ, довжиною приблизно 5 мкм. Вперше мтДНК була повністю секвенована Сьюзен Андерсон (Susan Anderson) із колегами у 1981 році. Кожна мітохондрія містить від двох до п'яти копій мтДНК, які розташовуються в мітоматриксі, а кожна клітина організму несе від 100 до 100 000 копій мтДНК. Мітохондріальна ДНК позбавлена гістонів, але перебуває в постійній взаємодії з фактором мітохондріальної транскрипції А (transcription factor A, mitochondria – TFAM). Період напіврозпаду мтДНК у середньому становить 10 діб та залежить від типу клітин, наприклад для мтДНК епітеліальних клітин він становить 8–12 днів, а для нейронів – 20–25 діб.

Двоспіральна мтДНК складається зі смислового важкого (H) і антисмислового легкого (L) ланцюжків: H-ланцюжок багатий на гуанін; L-ланцюжок – на аденін і тимін. Ланцюжки мтДНК дістали

назву важкої та легкої на підставі їхньої поведінки при центрифугуванні в градієнті щільності хлориду цезію. Мітохондріальний геном позбавлений інтронів і містить лише одну основну довгу некодуючу область (noncoding region – NCR), розмір якої становить приблизно 650 bp. Некодуюча область містить регуляторні елементи, зокрема унікальну триланцюгову структуру петлі зміщення (D-петлю – D-loop), необхідну для виконання як реплікації, так і транскрипції. Крім того, D-петля бере участь у рекрутуванні протеїнів та підтримці нуклеотидних пулів протягом усього клітинного циклу (рис. 5).

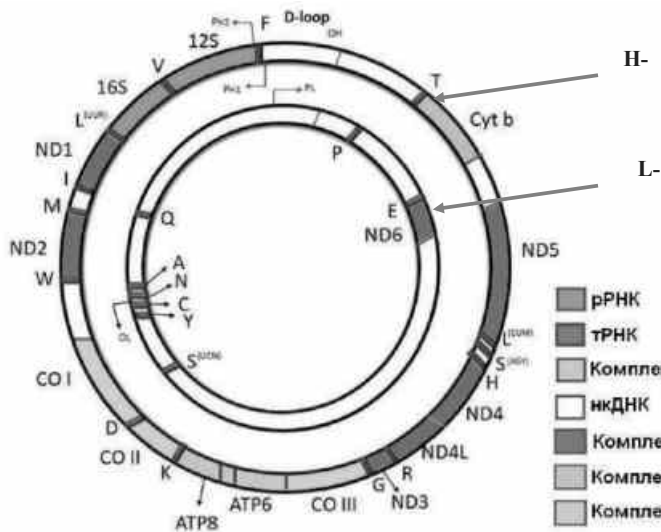


Рис. 5. Структура мітохондріальної ДНК людини [Rambani V. та співавт., 2022]

У процесі еволюції ендосимбіотичної взаємодії до 99 % первинних мітохондріальних генів втрачено або транслоковано в ядерну ДНК макроорганізму. Мітохондріальна ДНК містить лише 37 генів, що кодують дві рРНК, двадцять дві тРНК та 13 поліпептидів (табл. 3).

Таблиця 3

Гени мітохондріальної ДНК

Ген	Продукт	Позиція в мітогеномі	Ланцюжок мтДНК	Ген	Продукт	Позиція в мітогеномі	Ланцюжок мтДНК
Гени, що кодують РНК				Гени, що кодують поліпептиди			
Рибосомальні РНК				Комплекс I МДЛ			
MT-T - RNR1	РНК малої субодиниці міторибосоми mt-SSU (12S)	00,648–01,601	H	MT-ND1	субодиниця 1 НАДН-дегідрогенази	03,307–04,262	H
MT-T - RNR2	РНК великої субодиниці міторибосоми mt-LSU (12S)	01,671–03,229	H	MT-ND2	субодиниця 2 НАДН-дегідрогенази	04,470–05,511	H
Транспортні РНК				MT-ND3	субодиниця 3 НАДН-дегідрогенази	10,059–10,404	H
MT-TA	тРНК аланіну	05,587–05,655	L	MT-T - ND4L	субодиниця 4L НАДН-дегідрогенази	10,470–10,766 (перекривається з MT-ND4)	H
MT-TR	тРНК аргініну	10,405–10,469	H	MT-ND4	субодиниця 4 НАДН-дегідрогенази	10,760–12,137 (перекривається з ND4L)	H
MT-TN	тРНК аспарагіну	05,657–05,729	L	MT-ND5	субодиниця 5 НАДН-дегідрогенази	12,337–14,148	H
MT-TD	тРНК аспарагінової кислоти	07,518–07,585	H	MT-ND6	субодиниця 6 НАДН-дегідрогенази	14,149–14,673	L
MT-TC	тРНК цистеїну	05,761–05,826	L	Комплекс III МДЛ			
MT-TE	тРНК глутамінової кислоти	14,674–14,742	L	MT-CYB	цитохром b	14,747–15,887	H

Закінчення табл. 3

Ген	Продукт	Позиція в мітогеномі	Ланцюжок мтДНК	Ген	Продукт	Позиція в мітогеномі	Ланцюжок мтДНК
Гени, що кодують РНК				Гени, що кодують поліпептиди			
<i>MT-TQ</i>	тРНК глутаміну	04,329–04,400	L	Комплекс IV мДЛ			
<i>MT-TG</i>	тРНК гліцину	09,991–10,058	H	<i>MT-CO1</i>	субодиниця 1 цитохром c оксидази	05,904–07,445	H
<i>MT-TN</i>	тРНК гістидину	12,138–12,206	H	<i>MT-CO2</i>	субодиниця 2 цитохром c оксидази	07,586–08,269	H
<i>MT-TI</i>	тРНК-ізолейцину	04,263–04,331	H	<i>MT-CO3</i>	субодиниця 3 цитохром c оксидази	09,207–09,990	H
<i>MT-TL1</i>	тРНК лейцину	03,230–03,304	H	Комплекс V мДЛ			
<i>MT-TL2</i>	тРНК лейцину	12,266–12,336	H	<i>MT-ATP6</i>	субодиниця Fo subunit 6 АТФ-синтази	08,527–09,207 (перекривається з MT-ATP8)	H
<i>MT-TK</i>	тРНК лізину	08,295–08,364	H	<i>MT-ATP8</i>	субодиниця 8 АТФ-синтази	08,366–08,572 (перекривається з MT-ATP6)	H
<i>MT-TM</i>	тРНК метіоніну	04,402–04,469	H				
<i>MT-TF</i>	тРНК фенілаланіну	00,577–00,647	H				
<i>MT-TP</i>	тРНК проліну	15,956–16,023	L				
<i>MT-TS1</i>	тРНК серину	07,446–07,514	L				
<i>MT-TS2</i>	тРНК серину	12,207–12,265	H				
<i>MT-TT</i>	тРНК треоніну	15,888–15,953	H				
<i>MT-TW</i>	тРНК триптофану	05,512–05,579	H				
<i>MT-TY</i>	тРНК тирозину	05,826–05,891	L				
<i>MT-TV</i>	тРНК валіну	01,602–01,670	H				

Усі протеїни, що кодуються генами мтДНК, є субодинаціями комплексів МДЛ. Мітохондріальна ДНК кодує: сім із сорока чотирьох субодинацій комплексу I, одну з одинадцяти субодинацій комплексу III, три з чотирнадцяти субодинацій комплексу IV та дві з двадцяти дев'яти субодинацій комплексу V.

Мітохондріальний геном кодує численні нкРНК, а саме: сотні циркулярних РНК, вісім довгих некодуючих РНК (днкРНК), а також кілька дволанцюжкових та різних малих РНК.

У мітохондріях мтДНК перебувають в ущільненому стані (мтДНК ущільнена приблизно в 104 рази) у вигляді сферичних утворень діаметром 70–100 нм, які дістали назву «нуклеоїди». Основним пакувальником мтДНК вважають мітохондріальний фактор TFAM, який має здатність створювати негативні суперспіралі з послідовності мтДНК і зшивати між собою наближені один до одного регіони її послідовності. На одну молекулу мтДНК нуклеоїду припадає приблизно 1000 молекул TFAM. У кожному нуклеоїді розташовується кілька (загалом 1,4–1,7) копій мтДНК. Кількість копій мтДНК у нуклеоїді залежить від типу клітини. Крім мтДНК і протеїну TFAM, нуклеоїди містять ще не менше ніж 37 типів білків з різною функціональною належністю, таких як мітохондріальний протеїн, що зв'язує молекули одноланцюгової ДНК (mitochondrial single-stranded DNA binding protein – mtSSBP), twinkle мтДНК геліказа (twinkle mtDNA helicase – TWNK), мітохондріальна РНК-полімераза (RNA polymerase mitochondrial – POLRMT), мітохондріальний фактор транскрипції B2 (transcription factor B2, mitochondrial – TFB2M), мітохондріальний фактор елонгації транскрипції (mitochondrial transcription elongation factor – TEFM), мітохондріальні рибосомальні протеїни, протеази, шаперони, РНК-зв'язувальні білки та білки процесингу РНК. Спектр компонентів нуклеоїдів дозволяє вважати, що вони є основним місцем реплікації та транскрипції мтДНК. Розрізняють компактні та великі нуклеоїди. Вважають, що компактні нуклеоїди беруть участь у депонуванні мтДНК, а великі нуклеоїди – в активній реплікації та/або транскрипції мтДНК.

1.1.2.2. Реплікація мітохондріальної ДНК

Реплікація мтДНК у мітохондріях є автономним процесом, не пов'язаним із поділом клітин, і відбувається безперервно. Синтез дочірніх ланцюжків мтДНК займає приблизно шістдесят хвилин (відео: <https://youtu.be/THZFH9l1SeQ>). Реплікація кільцевої мтДНК здійснюється специфічною реплісомою, основним компонентом якої є ДНК-полімераза γ (POLG). Людська ДНК-полімераза γ являє собою гетеротример, який складається з однієї каталітичної субодиниці A (POLGA) та двох допоміжних субодиниць B (POLGB/POLG2). Каталітична субодиниця A містить сайти, що мають активність 5'-3' ДНК-полімерази, 3'-5' екзонуклеази та 5'-dRP-ліази, і безпосередньо забезпечує реплікацію мтДНК. Гомодимер POLGB-POLGB збільшує рівень зв'язування ДНК-полімерази γ з молекулою мтДНК, що сприяє вищому ступеню процесивності POLGA. У мітохондріях присутні ще чотири додаткові ДНК-полімерази: ДНК-полімераза β , ДНК-полімераза θ , ДНК-полімераза ζ і PrimPol, які не мають здатності здійснювати реплікацію мтДНК. Ці ДНК-полімерази беруть участь у репарації мтДНК. Єдиною реплікативною ДНК-полімеразою в мітохондріях є ДНК-полімераза γ .

Функціональну активність ДНК-полімераза γ реалізує спільно з геліказою TWNK, мітохондріальним протеїном mtSSBP, топоізомеразою mtTOPOI, РНК-полімеразою POLRMT, мітохондріальними факторами транскрипції A (TFAM) та B2 (TFB2M), мітохондріальним фактором елонгації траснкрипції (TEFM), ДНК-лігазою III і РНКазою H1.

Реплікація ініціюється з двох точок початку реплікації: перша точка початку реплікації (origin for H-strand – OH) розташована в регіоні NCR, а друга точка початку реплікації (origin for L-strand – OL) – усередині кластера tРНК, приблизно на 11 000 bp нижче за течією від OH. Рекрутинг деяких додаткових факторів реплікації залежить від початку реплікації. Так, реплікація, яка ініціюється в OH, вимагає обов'язкової участі гелікази TWINK для здійснення

розкручування мтДНК, тоді як реплікація, яка ініціюється в OL, виконується без участі TWINK, оскільки мтДНК вже перебуває в розкрученому стані.

Нині загальноприйнятою моделлю реплікації мтДНК вважається модель зміщення ланцюга (strand-displacement model – SDM), яка була запропонована Джеромом Виноградом (Jerome Vinograd) та колегами у 1972 році (відео: <https://youtu.be/THZFH9I1SeQ>).

Реплікація мтДНК починається з рекрутування фактору TFAM, молекула якого складається з двох доменів групи високої мобільності: домену A (high mobility group AT-hook 1 – HMGA1) та домену B (high mobility group box 1 – HMGB). Домен A фактору TFAM відповідає за упаковку мтДНК, а домен B фактору TFAM опосередковує його взаємодію з РНК-полімеразою POLRMT. Зв'язування фактор TFAM у регіоні точки початку реплікації приваблює РНК-полімеразу POLRMT та мітохондріальний фактор транскрипції B2 (TFB2M). РНК-полімераза POLRMT формує РНК-праймер, необхідний для ініціації реплікації. Після ініціації реплікації мтДНК, РНК-полімераза POLRMT та фактори транскрипції TFAM, TFB2M дисоціюють від мтДНК, а РНК-праймер розщеплюється РНКазою H1. Ці події сприяють рекрутуванню на мтДНК топоізомерази mtTOPOI та мономери гелікази TWNK. Топоізомераза змінює топологію мтДНК і поділяє ланцюжки ДНК, а гекса- і гептамерна геліказа TWNK АТФ-залежним чином розкручує дволанцюжкову мтДНК у реплікаційній вилці, що створює умови для здійснення синтезу дочірнього ланцюжка мтДНК полімеразою POLG. Протеїн mtSSBP, після розкручування дволанцюжкової мтДНК, покриває виключно одноланцюговий батьківський Н-ланцюжок мтДНК і захищає його від дії внутрішньомітоматричних нуклеаз. Протеїн mtSSBP є тетрамером, який не тільки захищає одноланцюгову ДНК (олДНК), але й стимулює активність розкручування геліказою TWINK дволанцюжкової ДНК (длДНК) (рис. 6).

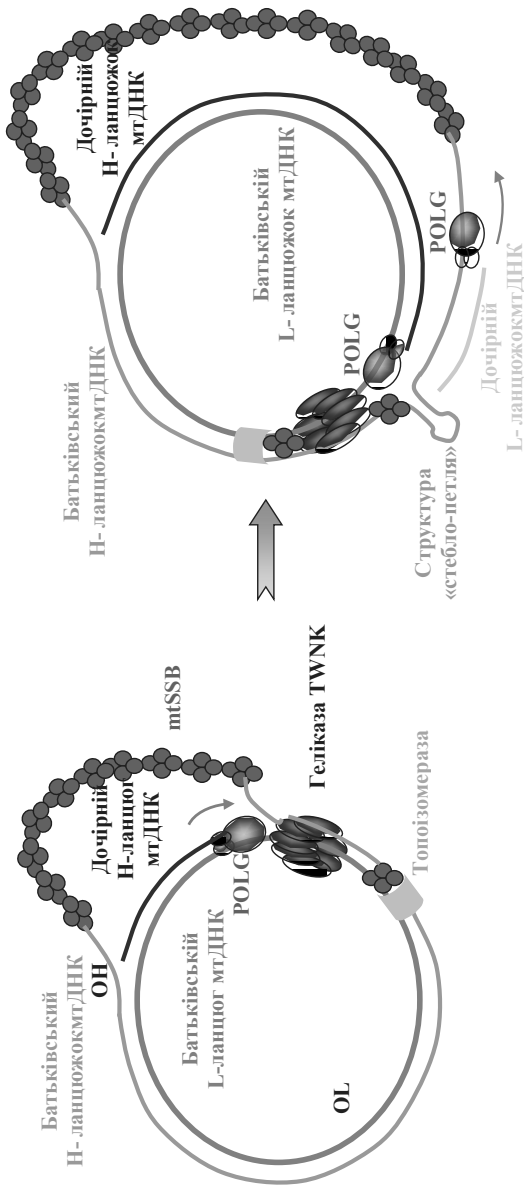


Рис. 6. Реплікація мтДНК

Реплікація мтДНК починається з синтезу дочірнього Н-ланцюжка з точки старту ОН. Батьківський Н-ланцюжок зміщується і зв'язується з протеїном mtSSBP, який запобігає утворенню вторинних ДНК-структур і перешкоджає РНК-полімерази POLRMT ініціювати випадковий синтез РНК на зміщеному ланцюзі. Необхідно зазначити, що реплікація, ініційована в точці ОН, у 95 % випадків зупиняється приблизно через 650 нуклеотидів на послідовностях, асоційованих з термінацією (termination associated sequences – TAS), формуючи короткий фрагмент ДНК, який залишається пов'язаним з батьківським L-ланцюжком. Внаслідок цієї незавершеної реплікації утворюється триланцюгова структура петлі зміщення – D-петля. Якщо ж термінація реплікації не відбувається, реплісома продовжує свій рух й елонгує дочірній Н-ланцюжок, використовуючи як матрицю батьківський L-ланцюжок мтДНК. Як тільки реплісома досягає другої точки початку реплікації OL, пройшовши приблизно дві третини всього шляху, експонований в одноланцюжковій конформації батьківський Н-ланцюжок формує структуру «стебло – петля», яка сприяє вивільненню Н-ланцюжка від протеїну mtSSBP. Коротка ділянка олДНК в зоні петлі стає доступною для полімерази POLRMT, яка, рекрутуючись на нього, ініціює синтез полі(Т)праймера. Заміна РНК-полімерази POLRMT на 3'-кінці праймера, після її проходження приблизно 25 нуклеотидів, полімеразою POLG зумовлює початок синтезу L-ланцюжка мтДНК. Для синтезу L-ланцюжка, як матриця, використовується батьківський Н-ланцюжок. Синтез дочірніх Н- та L-ланцюжків триває до повної реплікації мтДНК. У зв'язку з різницею технології виконання реплікації Н- і L-ланцюжків, швидкість синтезу повнорозмірних дочірніх послідовностей Н- і L-ланцюжків відрізняється. Термінація реплікації здійснюється на 3'-кінці D-петлі. Після завершення реплікації за допомогою ДНК-лігази III здійснюється лігування 5'- і 3'-кінців як Н-, так і L-ланцюжка мтДНК, яке закріплює послідовності. Виникнення повторного циклу

реплікації визначається рівнем представництва гелікази TWNK у регіоні 3'-кінця D-петлі. Підвищена експресія TWINK супроводжується збільшенням кількості копій мтДНК, тоді як зниження експресії TWINK призводить до виснаження пулу копій мтДНК.

1.1.2.3. Транскрипція мітохондріальної ДНК

Транскрипція мітохондріальної ДНК здійснюється транскрипційною машинерією, яка складається з ДНК-спрямованої полімерази мітохондріальної РНК (мтРНКП; POLRMT); факторів транскрипції: А (TFAM), В1 та В2 (TFB1M, TFB2M); фактору елонгації транскрипції TEFM; протеїну mtSSBP та сімейства мітохондріальних факторів термінації транскрипції 1, 2, 3, 4 (mitochondrial transcription termination factor – mTERF). Основним компонентом мітохондріальної транскрипційної машинерії є однострункова РНК-полімераза POLRMT, яка каталізує транскрипцію мтДНК та високо гомологічна з послідовністю фага T7 і мітохондріальним РНК-полімеразами дріжджів. Серед усіх генів, що кодують протеїни, які беруть участь у мітохондріальній трансляції, ген *TFAM* є єдиним геном, мутації якого спричиняють розвиток ПМЦ.

Розташування мітохондріальної транскрипційної машинерії в нуклеїдах свідчить про те, що транскрипція мтДНК відбувається саме в цих субмітохондріальних утвореннях. Обидва ланцюжки мтДНК транскрибуються одночасно, але транскрипція різних ланцюжків мтДНК відбувається у протилежних напрямках. У результаті транскрипції утворюються дуже довгі транскрипти РНК, довжина яких практично можна порівняти з довжиною мтДНК. Надалі утворені поліцистронні транскрипти піддаються процесингу, що характеризується розщепленням поліцистронного транскрипту на окремі мРНК, рРНК та тРНК (рис. 7).

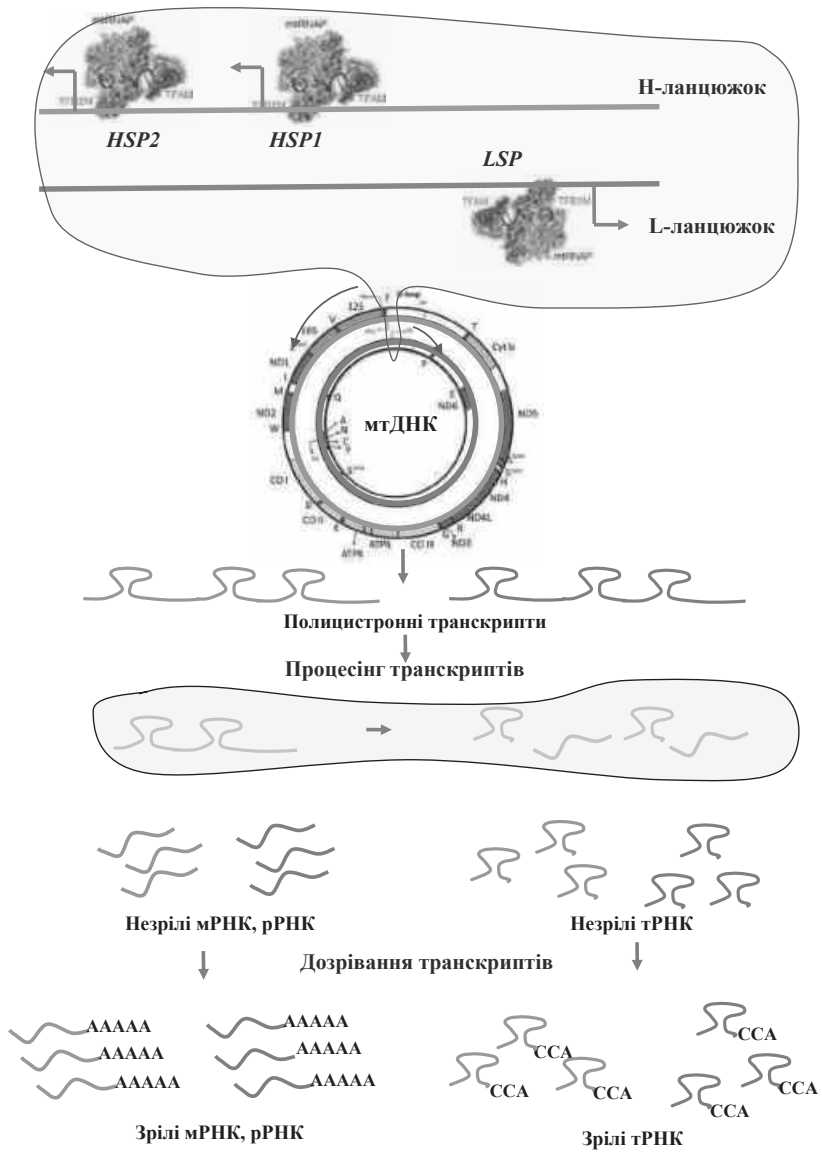


Рис. 7. Транскрипція мтДНК, процесінг та дозрівання транскриптів

Промотор поліцистронної транскрипції легкого ланцюга (light strand promoter – LSP) та два промотори важкого ланцюга (heavy strand promoter – HSP) розташовані на ділянці NCR, що примикає до D-петлі. Сайт ініціації транскрипції *LSP* перебуває в положенні 407/408 мтДНК; *HSP1* – у положенні 561, *HSP2* – у положенні 643/644. Промотор *LSP* індукуює транскрипцію однієї мРНК, що кодує протеїн MT-ND6 комплексу I ЛЕТ та восьми тРНК; промотор *HSP1* викликає високий рівень генерації двох рРНК; а промотор *HSP2* – дванадцяти мРНК, що кодують протеїни ЛЕТ, та чотирнадцяти тРНК. Між промоторами *LSP* та *HSP1* розташовується область, що зв'язується з кількома молекулами фактору транскрипції TFAM.

Транскрипція мтДНК починається одночасно з трьох промоторів (відео: <https://youtu.be/QmjCvqfSdXk>). Першим актом ініціації транскрипції є зв'язування фактору TFAM з мтДНК, яке відбувається незалежним від послідовності чином, викликаючи U-подібний вигин молекули мтДНК. Після зв'язування з мтДНК фактор TFAM рекрутує на промоторний сайт РНК-полімеразу POLRMT, що призводить до утворення преініціаторного комплексу. Надалі на преініціаторний комплекс рекрутується другий транскрипційний фактор TFB2M, що зумовлює формування відкритого ініціюючого комплексу. Фактор TFB2M модифікує структуру РНК-полімерази POLRMT, що забезпечує відкриття промотора, захоплення ланцюжка нематричної ДНК і подальший синтез РНК-транскрипту. Процес елонгації транскрипту підтримується фактором TEFM, який дозволяє РНК-полімеразі POLRMT проходити послідовність консервативного блоку II (sequence block II–CSBII). Фактор TEFM зв'яже РНК-полімеразу POLRMT поблизу каналу виходу РНК, тим самим запобігає утворенню ДНК-РНК-структур та передчасної термінації транскрипції L-ланцюжка. Механізм термінації мітохондріальної транскрипції залишається невизначеним.

Транскрипція мтДНК призводить до утворення двох поліцистронних РНК-транскриптів, у яких послідовності мРНК та рРНК перемежуються з послідовностями тРНК. Виняток становлять послідовності мРНК *MT-ND5*, *MT-CYB*, *MT-ATP8/6* та *MT-CO3*, які не розділені послідовностями тРНК. У подальшому поліцистронні РНК-транскрипти піддаються посттранскрипційному процесингу, який відбувається за участю динамічних рибонуклеопroteїнових структур, які дістали назву «гранули мітохондріальної РНК-» (mitochondrial RNA granules – MRG). Гранули мітохондріальної РНК містять численні ферментативно активні протеїни, у тому числі різноманітні РНКазы. Розрізняють канонічний та неканонічний процесинг поліцистронних РНК-транскриптів. Канонічний процесинг поліцистронних РНК-транскриптів полягає в ендонуклеолітичному розщепленні транскрипту в регіонах кінців кожної тРНК, що вирізає послідовність тРНК. Розщеплення в регіонах 5'- і 3'-кінців тРНК здійснюються ендорибонуклеазою Р та *elaC* рибонуклеазою Z 2 (*elaC* ribonuclease Z 2 – ELAC2) відповідно. Вирізання послідовностей тРНК із повнорозмірного транскрипту спричиняє вивільнення окремих транскриптів тРНК, мРНК та рРНК. Послідовності мРНК та рРНК, які не фланковані послідовностями тРНК, вивільняються з поліцистронних транскриптів за допомогою представників сімейства Fas-активованої серинові / треонінкінази (Fas-activated serine/threonine kinase – FASTK). Кінази FASTK містять РНК-зв'язувальний домен, який має ендонуклеолітичну активність. Необхідно наголосити, що вивільнення різних РНК-транскриптів мРНК і рРНК виконують різні кінази FASTK. Недостатність певної кінази FASTK призводить до виснаження конкретного РНК-транскрипту та розвитку мітохондріального захворювання. Наприклад, недостатність функціональної активності FASTKD2, яка процесингує мРНК *MT-ND6* та рРНК *16S*, супроводжується розвитком інфантильної мітохондріальної хвороби або MELAS-подібного синдрому.

Дозрівання транскриптів тРНК здійснюється за рахунок додавання триплету нуклеотидів ССА до їх 3'-кінця, а дозрівання мРНК та рРНК досягається поліаденілюванням їх 3'-термінального регіону. Поліаденілювання здійснюється неканонічною мітохондріальною полі(А) полімеразою (mitochondrial poly(A) polymerase – МТРАР), яка локалізується в MRG. Основною класичною роллю поліаденілювання мРНК вважають стабілізацію та збільшення тривалості періоду напіврозпаду транскриптів. Однак поліаденілювання деяких РНК-транскриптів (*COI*, *COII*, *COIII*, *ATP6/8*, *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-ND3*, *MT-ND4*, *MT-ND4L*, *MT-ND5*, *CYT B*) знижує ступінь їхньої стабільності.

Розмір пулу зрілих мітохондріальних РНК залежить не тільки від інтенсивності транскрипції, а й від активності їх деградації. Вважають, що за деградацію мітохондріальних РНК відповідає «мітохондріальний деградосом» MRG, який складається з АТФ-залежної РНК-гелікази (Suv3 like RNA helicase – SUPV3L1) і полірибонуклеотид нуклеотидилтрансферази 1 (polyribonucleotide nucleotidyltransferase 1 – PNPT1). Компоненти деградосом розкладають РНК на невеликі оліго-рибонуклеотиди, які остаточно деградуються РНК-екзонуклеазою 2 (RNA exonuclease 2 – REXO2). Процесу деградації мітохондріальних мРНК протистоїть протеїновий комплекс, що складається з білка, який містить пентатрикопептидні повтори (leucine rich pentatricopeptide repeat containing – LRPPRC), і протеїну, що взаємодіє зі структурою стебло–петля РНК (SRA stem-loop interacting RNA binding protein – SLIRP). Комплекс LRPPRC/SLIRP підвищує стійкість РНК-транскриптів, які не пов'язані з рибосомами, до дії РНКаз і запобігає утворенню вторинних РНК-структур, сприяючи доступності 3'-кінця РНК-транскрипту для поліаденілювання.

Незважаючи на те, що РНК-транскрипти, які кодуються одним і тим самим ланцюжком мтДНК, генеруються з однаковою частотою, їх рівні представництва в мітоматрикс значно відрізняються один від одного.

1.1.2.4. Мітохондріальна трансляція

Характеристика мітохондріальної трансляції представлена в розділі 2.2.5.

1.1.2.5. Однонуклеотидні варіанти та структурні перебудови мтДНК

Однонуклеотидні варіанти (single nucleotide variants – SNV) і структурні перебудови мтДНК, такі як: делеції, дуплікації, інсерції та інші, лежать в основі успадкованих по материнській лінії ПМЦ. Для аналізу частоти SNV, гаплотипування та географічного картування структурних порушень генів мтДНК створено спеціальну базу даних мітогеному (hMITO DB v1.0).

Однонуклеотидні варіанти та структурні перебудови мтДНК виникають у десять, а то й у сто разів частіше, ніж порушення послідовностей ядерної ДНК. Продемонстровано, що: 1) до 50 % ооцитів жінок містять аберантні мтДНК; 2) в одного з 200 новонароджених є як мінімум одна з десяти найчастіших патогенних мутацій мтДНК. Вважають, що висока швидкість реплікації мтДНК та обмежені можливості механізмів репарації ДНК сприяють виникненню різних структурних порушень мтДНК. Таке припущення засноване на тому, що, по-перше, мутації *de novo* мтДНК, незважаючи на високу точність функціонування ДНК-полімерази, переважно виникають під час реплікації; а по-друге, ефективність ексцизійної репарації основ (base excision repair – BER) та мікрогомологічної сполуки кінців молекул ДНК (microhomology-mediated end joining – MMEJ) значно поступається ефективності механізмів репарації ядерної ДНК. Структурні порушення мтДНК переважно виникають у гіперваріабельних регіонах молекули. Ці три гіперваріабельні регіони NCR вважаються «гарячими» точками мутагенного процесу. Структурні порушення мтДНК класифікуються залежно від генезису, особливостей структурної патології молекули мтДНК та впливу на функціональну активність продукту, що кодується (табл. 4).

Таблиця 4

Класифікація структурних порушень мтДНК

Кластеруючі фактори	Структурні порушення мтДНК
Генезис	Успадковані мутації. Набуті мутації <i>de novo</i>
Характер структурної патології молекули мтДНК	SNV (точкові мутації). Структурні реаранжування мтДНК (делеції, дуплікації, інсерції та інші)
Вплив на функціональну активність кодованого продукту	Патогенні мутації. Нейтральні (непатогенні) мутації

Спадкові порушення мтДНК передаються винятково від матері, оскільки після запліднення всі чоловічі мітохондрії деградується внаслідок спрямованої мітофагії. Спадкові порушення мтДНК ідентифікуються фактично в усіх клітинах організму, набуті *de novo* мутації мтДНК визначаються тільки в клоні дочірніх клітин, що походять від клітини з первинною мутацією *de novo*. Імовірність успадкування мутацій мтДНК залежить від її типу та локалізації.

Патогенні SNV мтДНК представлені мутаціями структурних генів МДЛ та генів рРНК і тРНК. Більшість патогенних SNV розташовані в регіонах мтДНК, які кодують тРНК та рРНК. Патогенні SNV структурних генів МДЛ мтДНК супроводжуються порушеннями функції певного комплексу МДЛ, тоді як SNV генів тРНК і рРНК призводять до порушення функціонування всіх комплексів МДЛ. Певні нейтральні SNV можуть модулювати ефекти патогенних мутацій мтДНК.

В основі виникнення структурних перебудов мтДНК лежать помилки механізмів реплікації чи репарації, які були індуковані розривами дволанцюжкової мтДНК (DNA double-strand breaks – DSB). Точки DSB, які призводять до виникнення делецій та дуплікацій, часто розташовані всередині гомологічних послідовностей або безпосередньо поруч із ними. Оскільки мтДНК розташована в безпосередній близькості від місця генерації АКМ і не пов'язана з гістоновими протеїнами, які мають здатність

захищати нуклеїнові кислоти від деструктивної дії АКМ, донедавна ключовим фактором, що викликає DSB мтДНК, вважали АКМ. Однак продемонстровано, що підвищення генерації АКМ у мітохондріях не супроводжується збільшенням кількості мутацій *de novo* мтДНК.

У структурі частоти патогенних перебудов мтДНК перше місце займають великомасштабні реаранжування мтДНК, які зазвичай відбуваються у вигляді часткових делецій чи тандемних прямих дуплікацій. Розмір делеційованої мтДНК менший, а розмір дуплікованої мтДНК більший за розмір мтДНК дикого типу. Делеційована ділянка однієї копії мтДНК може бути вставлена в повнорозмірну молекулярну структуру іншої копії мтДНК, що призводить до одночасного співіснування делеційованих та дуплікованих копій мтДНК.

Поодинокі великомасштабні делеції мтДНК (single large-scale mtDNA deletions – SLSMD), розміром від 1,3 до 8 тисяч bp, виникають спорадично на ранніх стадіях розвитку. На копіях мтДНК у всіх клітинах уражених тканин відзначається ідентична SLSMD. Виникнення множинних делецій мтДНК обумовлено перебудовами ядерних генів, продукти яких беруть участь у підтримці та реплікації мтДНК або метаболізмі мітохондріальних нуклеотидів. Патогенні ефекти, викликані делеціями мтДНК зазвичай асоційовані з виснаженням тРНК, які необхідні для забезпечення правильної трансляції в мітохондріях. Великомасштабна дуплікація вперше була описана у хворих із синдромом Кернса–Сейра. Вважають, що патогенні ефекти, спричинені дуплікаціями мтДНК, асоційовані з утворенням аберантних продуктів трансляції.

1.1.2.6. Гетероплазмія

Однобатьківське материнське успадкування мтДНК визначає наявність у людини виключно материнської мтДНК. За відсутності мутацій *de novo* мтДНК людина є носієм єдиного гаплотипу мтДНК. Наявність мутації мтДНК привносить різноманітність у пул мтДНК. Враховуючи поліплоїдію мтДНК в одній клітині може

одночасно бути кілька сотень або навіть тисяч копій мтДНК, SNV може бути присутнім як на всіх копіях, так і тільки в певній частині копій мтДНК. Стан мітохондріального генетичного матеріалу, при якому всі копії мтДНК, що експресуються, за певним регіоном ідентичні один одному, дістав назву «гомоплазмії»; а стан, при якому копії мтДНК, що експресуються, за певним регіоном відрізняються один від одного, визначено як «гетероплазмія». Таким чином, гетероплазмія характеризується одночасним співіснуванням в одній клітині копій здорової немутованої мтДНК (мтДНК дикого типу) та копій мтДНК, що несуть певну мутацію (відео: <https://youtu.be/wtWRqn72s6A>). Враховуючи високу частоту виникнення мутацій мтДНК, у клітці одночасно є велика кількість різних варіантів мтДНК. Більшість клінічно здорових людей мають від 20 до 60 різних гомоплазмічних варіантів.

Відносний вміст копій мтДНК, що несуть певну мутацію, у загальному пулі мтДНК відбиває рівень гетероплазмії. За рівнем гетероплазмії виділяють мікро-і макрогетероплазмію. Мікрогетероплазмія являє собою стан, при якому відносний вміст копій мтДНК, що несуть цю мутацію, становить 2–5 % і не проявляється якими-небудь фенотиповими ознаками. Гетероплазмія низького рівня з різних мітотипів відзначається у всіх навіть клінічно здорових людей. Відносний вміст мутованих мтДНК, який не перевищує 5 % у загальному пулі мтДНК, з погляду медичної практики вважається гомоплазмією.

1.1.2.6.1. Генезис та форми гетероплазмії

Виникнення гетероплазмії може бути зумовлено трьома основними причинами: 1) заплідненням гетероплазматичної яйцеклітини; 2) виникненням мутацій *de novo* мтДНК у соматичних клітинах; 3) витіканням батьківської мтДНК у зиготу під час запліднення, що спостерігається у надзвичайно поодиноких випадках.

Розрізняють нуклеїдну, мітохондріальну, тканинну, індивідуальну та популяційну форми гетероплазмії (табл. 5, рис. 8).

Таблиця 5

Форми гетероплазмії

Форми гетероплазмії	Характеристика
Нуклеоїдна	Наявність у нуклеоїді двох та більше варіантів мтДНК
Мітохондріальна	Наявність у мітохондрії гомо- та гетероплазматичних нуклеоїдів
Мітохондріальна клітинна	Наявність у мітохондрії гомо- та гетероплазматичних нуклеоїдів
Клітинна	Наявність у клітині гомо- та гетероплазматичних мітохондрій
Тканинна	Наявність у тканині гомо- та гетероплазматичних клітин
Індивідуальна	Наявність в організмі гомо- та гетероплазматичних тканин
Популяційна	Наявність у популяції гомо- та гетероплазматичних індивідумів

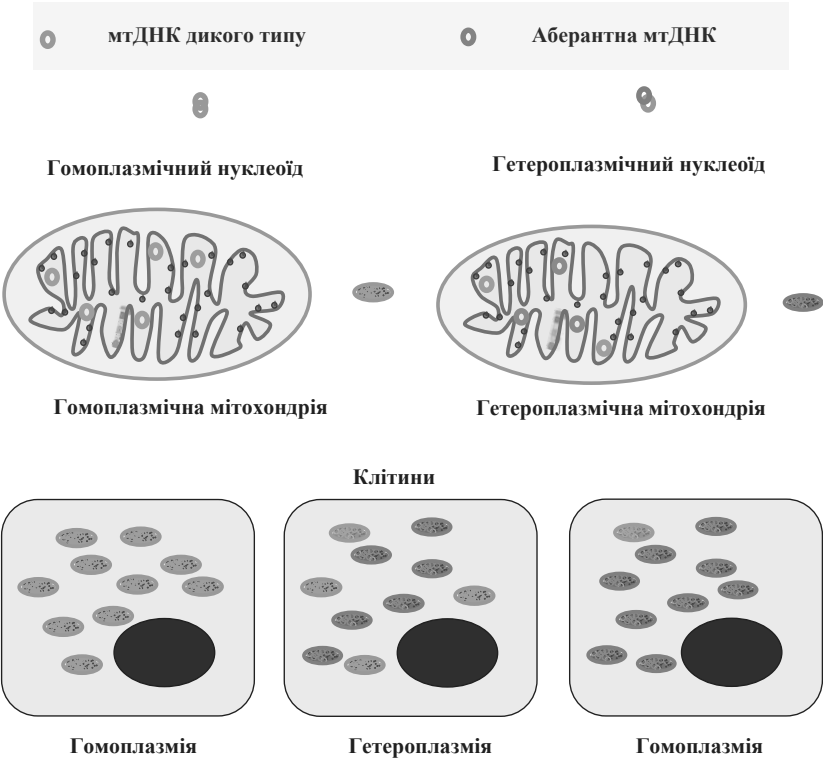


Рис. 8. Нуклеоїдна, мітохондріальна та клітинна форми гомоплазмії та гетероплазмії

1.1.2.6.2. Динаміка гетероплазмії

Відносний вміст копій мтДНК, що несуть певну мутацію, у загальному пулі мтДНК відбиває рівень гетероплазмії. Рівень гетероплазмії є досить динамічним показником стану мітохондріального геному, значення якого змінюється протягом життя як у мітотичних, так і постмітотичних клітинах. Зміни рівня гетероплазмії зумовлені генетичним шифтом та селективним відбором. Флуктуації рівня гетероплазмії залежать від зміни співвідношення активності реплікації та швидкості елімінації копій аберантної мтДНК. Переважна швидкість реплікації над швидкістю елімінації копій аберантної мтДНК спричиняє підвищення рівня гетероплазмії, тоді як переважання швидкості елімінації над швидкістю реплікації копій аберантної мтДНК – зниження рівня гетероплазмії. Елімінація мутованих мтДНК здійснюється декількома механізмами, що функціонують як на молекулярному, органельному, так і на клітинному рівні (табл. 6).

Таблиця 6

Механізми елімінації аберантної мтДНК

Рівень	Безпосередньо елімінований об'єкт	Механізми елімінації
Молекулярний	Аберантна мтДНК	Упаковка мтДНК у гомоплазмічні сегрегуючі одиниці. Фокальна реплікація
Органельний	Мітохондрії з аберантною мтДНК	Мітофагія
Клітинний	Клітини з аберантною мтДНК	Апоптоз

Зниження рівня гетероплазмії за рахунок зменшення безпосередньо кількості копій аберантної мтДНК досягається упаковкою мтДНК у гомоплазмічні сегрегуючі одиниці та фокальною реплікацією. Однак ключову роль у зниженні рівня гетероплазмії та в підтримці якості мітохондріального геному відіграє мітофагія мітохондрій, що несуть копії аберантної мтДНК. Мітофагія відбувається в усіх типах клітин та протягом усього життя людини. Показано, що селективна елімінація мітохондрій, які мають

копії мтДНК з великою делецією, майже повністю виконується мітофагією і залежить від рівня експресії кінази PRKN. Клітини з високим рівнем вмісту копій аберантної мтДНК, які відрізняються критичними порушеннями функціонування, зазнають негативного відбору разом з мутованим мітохондріальним геномом, наприклад, первинні ооцити з високим навантаженням аберантної мтДНК (фолікулярна атрезія).

Зміни рівня гетероплазмії у гермінативних та соматичних клітинах визначаються різними механізмами. Зміна рівня гетероплазмії під час передачі генетичного матеріалу клітинами гермінативної лінії переважно визначається генетичним шифтом. Відомо, що рівень відносного вмісту мутованої мтДНК в ооциті зазнає різких змін під час запліднення. Згідно з гіпотезою «мітохондріального вузького місця» лише невелика частина копій мтДНК передається від матері до нащадка. Подано докази, що від матері до нащадка передаються лише дев'ять геномів мтДНК. Зміни вмісту кількості копій мтДНК достатньо, щоб викликати серйозні зрушення рівня гетероплазмії нащадків. Широкий діапазон варіацій рівня гетероплазмії, який може бути переданий нащадку, не дозволяє прогнозувати ризик розвитку ПМЦ у дитини від матерів, які несуть патогенну мутацію мтДНК.

Крім генетичного шифту, зміні рівня гетероплазмії сприяють і механізми елімінації мутованої мтДНК, такі як: субкомпартменталізація мтДНК в органели, укрупнення нуклеоїдів або відбір мтДНК за допомогою зміни швидкості реплікації різних субпулів мтДНК. Механізми елімінації копій аберантної мтДНК, ймовірно, асоційовані з типом та локалізацією мутацій мтДНК. Продемонстровано, що синонімічні мутації успадковуються частіше, ніж несинонімічні мутації генів, що кодують протеїни; мутації, локалізовані в D-петлі, успадковуються частіше, ніж мутації генів рРНК; мутації генів, що кодують протеїни, та генів, що кодують тРНК, передаються наступному поколінню з однаковою частотою. Функціонування механізмів елімінації копій аберант-

ної мтДНК у клітинах зародкової лінії зумовлює виникнення як одночасної наявності ооцитів з різним рівнем гетероплазмії у носіїв мутації, так і зміни рівня гетероплазмії під час передачі мітохондріального геному. У жінок з гетероплазмичними мутаціями мтДНК виявляються ооцити з різними рівнями гетероплазмії, а в їхніх нащадків ідентифікується різний рівень гетероплазмії мтДНК з причинної мутації. Наприклад, показано, що із семи виділених ооцитів жінки з міссенс-мутацією *m.8993T>G* гена *MT-ATP6* з 50 % рівнем гетероплазмії лімфоцитів один ооцит не містив жодної копії мутантної мтДНК, а в шести ооцитах рівень відносного вмісту мутантної ДНК досягав 95 %.

Соматичні клітини різних тканин нащадка, що успадкував мутовану мтДНК, відрізняються між собою за рівнем кількості копій аберантної мтДНК. Зокрема, продемонстровано, що рівень гетероплазмії у клітинах крові, які часто використовують для діагностики ПМЦ, значно відрізняється від рівня гетероплазмії мутантної мтДНК, що реєструється у тканинах головного мозку, скелетних м'язів, серця, печінки або нирок. Навіть у різних типах клітин однієї тканини рівень гетероплазмії може значно відрізнятися одна від одної. Наприклад, рівень гетероплазмії мутації *m.3243A>G* гена *MT-TL1* значно нижчий у Т-лімфоцитах, ніж у мононуклеарних клітинах периферичної крові.

Відмінності за рівнем гетероплазмії між мітотичними (що діляться) клітинами зумовлені вегетативною сегрегацією, а між постмітотичними (клітинами, що не діляться) – клональною експансією.

Вегетативна сегрегація – це поділ цитоплазматичних органел між дочірніми клітинами під час мітотичного поділу материнської клітини. Так, мутація *de novo* мтДНК, що вперше виникла, присутня тільки на одній копії мтДНК однієї мітохондрії в одній клітині. Реплікація мтДНК призводить до збільшення кількості копій аберантної мтДНК, які при розподілі мітохондрій випадково розподіляються між дочірніми мітохондріями. Під час поділу

клітини мітохондрії, що містять копії мтДНК дикого типу, та мітохондрії, що містять копії аберантної мтДНК, також випадково розподіляються між дочірніми клітинами. Стохастичність процесу розподілу мітохондрій зумовлює появу дочірніх клітин, які містять різне співвідношення кількостей мітохондрій із копіями мтДНК дикого типу та мітохондрій із копіями аберантної мтДНК. Таким чином, вегетативна сегрегація, що відбувається при мітозі соматичних клітин, зумовлює різний рівень гетероплазмії дочірніх клітин (рис. 9).

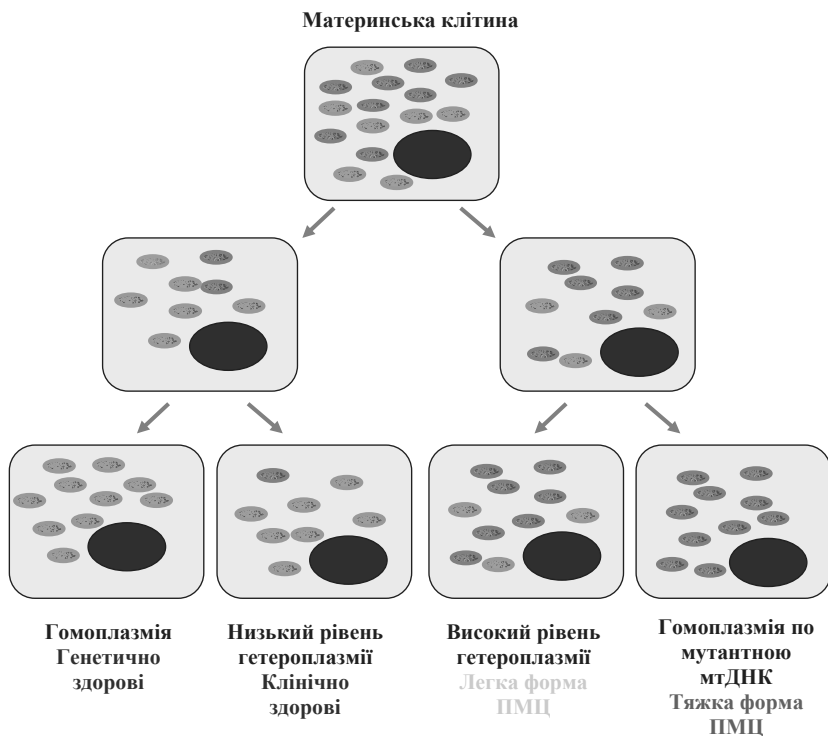


Рис. 9. Мітохондріальна вегетативна сегрегація

Дочірні клітини з високим рівнем гетероплазмії за патогенною мутацією через виникнення функціональних порушень стають нездатними до проліферації. Елімінація клітин із високим рівнем гетероплазмії зумовлює збільшення відносного вмісту клітин із мтДНК дикого типу та клітин із низьким рівнем гетероплазмії. Потрібно наголосити, що невелика кількість копій мутантної мтДНК, яка не перевищує поріг толерантності, може персистувати в клітинній лінії протягом тривалого періоду часу. Негативна селекція клітин із високим рівнем гетероплазмії зумовлює поступове зниження рівня гетероплазмії протягом життя. Однак зниження рівня гетероплазмії залежить від типу тканини та характеру мутації. Найшвидше зниження рівня гетероплазмії спостерігається у клітинах периферичної крові. Встановлено, що рівень гетероплазмії мутації *m.3243A>G* гена *MT-TL1* у клітинах периферичної крові поступово знижується в осіб із клінічними проявами ПМЦ із середньою швидкістю 0,53 % на рік, а в осіб із безсимптомним перебігом – 0,22 % на рік. Тоді як рівень гетероплазмії цієї мутації в епітеліоцитах сечовивідних шляхів зберігається протягом усього життя хворого. Водночас рівень гетероплазмії мутації *m.8344A>G* гена *MT-TK* у клітинах периферичної крові не залежить від віку хворих із синдромом MERRF.

Для непатогенних генетичних варіантів мтДНК загальний рівень гетероплазмії залишиться постійним через відсутність їх впливу на функціональну активність мітохондрій.

Мітохондріальна клональна експансія є процесом накопичення копій аберантної мтДНК. Основним наслідком клональної експансії є збільшення рівня гетероплазмії у немітотичних клітинах, значення якого може перевищити граничний рівень. Клональна експансія є основною причиною більшості мітохондріальних порушень з пізнім початком, зокрема нейродегенеративних захворювань, асоційованих з віком, наприклад хвороб Альцгеймера (Alzheimer's disease) і Паркінсона (Parkinson's disease).

Клональна експансія копій мтДНК, що несуть точкові мутації, обумовлена випадковим генетичним дрейфом, а клональна експансія делецьованих та дуплікованих мтДНК – селективним тиском. В основі генетичного дрейфу, що викликає збільшення рівня гетероплазмії, лежить випадкове підвищення рівня реплікації аберантної мтДНК. Селективний тиск може бути обумовлений системним підвищенням ефективності реплікаційного процесу мтДНК. Вважають, що основними механізмами, які сприяють гіперреплікації копій аберантних мтДНК, є: 1) зменшення тривалості періоду реплікації, яке, зокрема, спостерігається при масштабних делеціях; 2) наявність більше ніж двох точок початку реплікації, що виникає за деяких тандемних дуплікацій. Варіанти, які підвищують ефективність реплікації, забезпечують селективну перевагу мтДНК, і з часом ці аберантні мтДНК акумулюються в постмітотичних клітинах. Гіперекспресія окремих аберантних мтДНК може мати тканиноспецифічний характер. Зокрема, продемонстровано, що зі збільшенням віку хворого відзначається підвищення рівня вмісту делецьованих копій мтДНК переважно в постмітотичних тканинах, таких як головний мозок і скелетні м'язи, та його зменшення у клітинах, що діляться.

1.1.2.6.3. Клінічне значення рівня гетероплазмії

Фенотиповий прояв патогенних мутацій мтДНК залежить як від рівня гетероплазмії, так і від порога толерантності клітин чи тканин до цього генетичного порушення. Так, рівень зустрічальності клінічно маніфестних мітохондріальних захворювань становить 1:4300, що набагато нижче за рівень поширеності патогенних мутацій. Патогенна мутація мтДНК супроводжується фенотиповими проявами лише в тому випадку, коли гетероплазмічне навантаження перевищує поріг толерантності до гетероплазмії. Значення порога толерантності до гетероплазмії залежить від характеру мутації та типу клітин і тканин. Так, для точкових мутацій критичний рівень порога толерантності до гетероплазмії становить 80 %, а делеції > 60 %. Поріг толерантності

до гетероплазмії у тканинах з високоаеробним метаболізмом, таких як: тканини головного мозку, скелетних м'язів, міокарда – певно нижчий, ніж у низькоаеробних тканинах. Низький рівень порога толерантності до гетероплазмії високоаеробних тканин обумовлює вищу частоту їх ураження при ПМЦ і клінічних проявів у вигляді енцефалопатій, міопатій, кардіоміопатій.

Рівень гетероплазмії є основним фактором, який визначає клінічну тяжкість ПМЦ, зумовлених мутаціями мтДНК: чим вищий ступінь гетероплазмії, тим маніфестніший патологічний фенотип. Наприклад, мутація *m.3243A>G* гена *MT-TL1* при рівні гетероплазмії 20–30 % проявляється цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та аутизмом; при рівні гетероплазмії від 50 % до 90 % – міопатіями, лактацидозом або синдромом MELAS, а в гомоплазматичному стані – синдромом, фенотипічно подібним до синдрому Лея, або призводить до летального результату в перинатальний період життя.

Враховуючи, що в процесі онтогенезу вміст успадкованих аберантних молекул мтДНК у соматичних клітинах здебільшого знижується за рахунок негативного відбору під час проліферації клітин, генетичні дослідження, спрямовані на діагностику ПМЦ, рекомендується проводити в ранньому дитячому віці.

1.1.3. МІТОХОНДРІАЛЬНИЙ ПРОТЕОМ ТА СИСТЕМА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ БІЛКІВ

1.1.3.1. Мітохондріальний протеом

Згідно з даними бази даних MitoCarta (<https://personal.broadinstitute.org/scalvo/MitoCarta3.0/human.mitocarta3.0.html>) мітохондріальний протеом налічує понад 1 500 різних білків, з яких лише тринадцять протеїнів, такі як: MT-ATP6, MT-ATP8, MT-CO1, MT-CO2, MT-CO3, MT-ND1, MT-ND2, MT-ND3, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND5, MT-ND6, CYT B – кодуються мтДНК. Слід зазначити, що приблизно у 300 мітохондріальних білків досі не визначено належність до конкретного функціонального класу. Протеїни,

що кодуються генами ядерної ДНК, після синтезу на цитоплазматичних рибосомах імпортується в мітохондрії за допомогою різних трансмембранних транспортних машинерій OMM та IMM.

Розподіл протеїнів у різних компартментах мітохондрії наведений у табл. 7.

Таблиця 7

Компартменталізація мітохондріальних протеїнів

[Jadaya P, Tomar D., 2020]

Мітохондріальні компартменти	Кількість різних протеїнів
OMM	~140
IMS	~130
IMM	~800
Мітоматрикс	~500
Загальна кількість	~1570

Мітохондріальні та мітохондріально-асоційовані протеїни представлені різними функціональними класами, які беруть участь у найрізноманітніших фізіологічних процесах. Так, приблизно 30 % протеїнового пулу беруть участь у формуванні морфологічних структур мітохондрії, сигнальних та окислювально-відновних процесах, транспорті метаболітів, обміні заліза, кальцію, амінокислот та ліпідів; 23 % – у процесах синтезу, фолдингу, транспорту протеїнів; 15 % – в енергетичному обміні; 12 % – у підтримці та транскрипції геному. Слід зазначити, що мітохондріальний протеом клітин різних тканин відрізняється один від одного.

Мітохондріальний протеом залежить від типу та стану функціональної активності клітин. В умовах респіраторної напруги маса протеїнів мітохондрій зростає більше ніж удвічі, його частка від загальної маси білкової клітини може досягати 20 %. Збільшення білкової маси супроводжується зміною співвідношення вмісту протеїнів різних функціональних класів.

Детальна інформація про мітохондріальні білки наведена в різних базах даних, таких як: MitoProteome (<http://www.mitopro->

ТОММ), машинерія мітохондріального імпорту (mitochondrial import machinery – MIM) і машинерія сортування та складання (sorting and assembly machinery – SAM); на IMS – мітохондріальна система імпорту та складання (mitochondrial import and assembly – MIA); на IMM – машинерія PAM – транслоказний асоційований мотор 16 (presequence translocase associated motor 16 – PAM16), а також транслокази 22 і 23 внутрішньої мембрани мітохондрій (translocase of inner mitochondrial membrane 22, 23 – TIMM2). Кожна машинерія переносить певний клас білків-попередників, таким чином забезпечуючи збалансовану транслокацію виключно мітохондріальних протеїнів. Селективність транслокації машинеріями імпорту протеїнів обумовлена наявністю сигнальних послідовностей націлення MTS на білках-попередниках (табл. 8).

Таблиця 8

**Сигнали націлювання та сортування імпортованих
мітохондріальних білків**

MTS	Структурна характеристика	Машинерії імпорту	Група протеїнів
N-термінальна відщеплювана препослідовність	Амфipатична α -спіраль, що містить 15–60 амінокислотних залишків, наявність сайту розщеплення MPP	Рецептори: TOMM20, TOMM22, TOMM70. Транслокази: TOMM40, TIMM23, PAM16	Більшість мітохондріальних білків-попередників
N-термінальна відщеплювана препослідовність з послідовністю зупинки трансферу	Амфipатична α -спіраль, що містить 15–60 амінокислотних залишків, наявність гідрофобного сортувального регіону і сайту розщеплення MPP	Рецептори: TOMM20, TOMM22. Транслокази: TOMM40, TIMM23	
C-термінальний β -ланцюг	Довгий C-термінальний β -ланцюг β -бочки	Рецептори: TOMM20. Транслокази: TOMM40, машинерія SAM	Білки-попередники зі структурою β -бочки

Закінчення табл. 8

MTS	Структурна характеристика	Машинерії імпорту	Група протеїнів
Сигнал таргетингу IMS (IMS targeting signal – ITS)	Амфіпатична α -спіраль, що містить 9 амінокислотних залишків	Рецептори: TOMM20, MIA40. Транслокази: TOMM40	Білки-попередники, багаті на цистеїнові залишки
Сигнал таргетингу IMM	Структура з шістьма α -спірально-трансмембранними доменами	Рецептори: TOMM70. Транслокази: TOMM40, TIMM22	Мембранна інвертаза
Множинні трансмембранні домени	Множинні α -спірально-трансмембранні домени	Рецептори: TOMM70. Транслокази: TOMM40, MIM комплекс	Компонент комплексу TOMM – TOMM22
Білки, заякорені хвостом	C-термінальний α -спірально-трансмембранний домен	Рецептори: TOMM70. Транслокази: TOMM40, MIM комплекс	Компонент комплексу TOMM – TOMM70
Білки, заякорені сигнальною послідовністю	N-термінальний α -спірально-трансмембранний домен	Рецептори: TOMM70. Транслокази: TOMM40, MIM комплекс	Компонент комплексу TOMM – TOMM5

1.1.3.2.1. Машинерії імпорту протеїнів через зовнішню мембрану мітохондрій

Основним механізмом переміщення білків-попередників з екстрацелюлярного простору через ОММ в мітохондрію є неспецифічна транслоказа TOMM. Інші машинерії імпорту спеціалізуються на імпорті певного спектра протеїнів (відео: <https://youtu.be/VLpmJE9iYfQ>). Розрізняють п'ять спеціалізованих шляхів мітохондріального імпорту, кожен з яких транслює структурно різні протеїни. З погляду мітохондріального імпорту розрізняють: 1) білки, що містять коротку націлюючу пептидну препослідовність у N-термінальному регіоні (N-terminal targeting sequences – NTS); 2) білки, що містять структуру β -бочки; 3) білки, що містять

α -спіраль; 4) білки, багаті на цистеїнові залишки; 5) білки, які є переносниками метаболітів.

Молекули більшості мітохондріальних білків-попередників містять NTS, що дозволяє їм взаємодіяти з TOMM на цитоплазматичній поверхні ОММ. Машинерія TOMM є комплексом транслоказ мітохондрій, що складається з двох або трьох центральних субодиниць TOMM40, рецепторних білків TOMM20, TOMM22, TOMM70, а також невеликих білків, які підтримують стабільність транслоказного комплексу. Третинна структура β -бочки субодиниці TOMM40 утворює протеїн-транслокаційний канал, діаметр якого становить близько 22 ангстрем (Å). Сенсинг NTS на зовнішній поверхні ОММ виконується рецепторними білками TOMM20 і TOMM22, а наступне переміщення цих протеїнів IMS здійснюється через основний канал транслокації протеїну TOMM40. Білки з NTS за допомогою TIMM23 та транслоказного двигуна PAM16, що містить мітохондріальний білок теплового шоку 70 (mtHSP70), як центральний АТФ-керований шаперон, переміщуються з IMS через IMM в мітоматрикс.

У мітоматриксі імпортовані білки-попередники з NTS піддаються посттрансляційній модифікації, що забезпечує дозрівання протеїну. Мітохондріальна процесингова пептидаза (peptidase, mitochondrial processing – PMP) відщеплює NTS у препротеїнів, а потім білки зазнають рефолдування за допомогою шаперонів і набувають активної форми. Комплекси TOMM можуть утворювати різні типи транслоказних динамічних суперкомплексів, таких як: TOMM-SAM, TOMM-TIM23. Порушення функціонування машинерії TOMM можуть призводити до розвитку нейродегенеративних захворювань. Так, мутації гена *TOMM70* асоційовані з виникненням ПМЦ, що характеризується затримкою психомоторного розвитку, міопатією, атаксією, анемією та лактатацидозом.

Білки, багаті на цистеїнові залишки, імпортуються транслоказою TOMM40 в IMS і передаються мітохондріальній системі імпорту та складання протеїнів (mitochondrial intermembrane space import and assembly – MIA).

Попередники переносників метаболітів транслюкуються в IMS через OMM за допомогою TOMM, потім в просторі IMS від внутрішньої сторони OMM вони переносяться малими шаперонами TIM до зовнішньої сторони IMM і транслоказою TIMM22 імпортуються в мітоматрикс.

Білки-попередники, що містять структуру β -бочки (VDAC, TOMM40), транслюкуються через OMM до IMS за допомогою комплексу TOMM. Надалі малі шаперони міжмембранного простору TIM доставляють ці молекули до машинерії SAM, яка вбудовує протеїни β -бочки у зовнішню мембрану мітохондрій. Машинерія SAM складається з основного білка β -бочки SAM50 та трьох метаксинів (metaxin – MTX): MTX1, MTX2, MTX3. Машинерія SAM крім транспортної ролі виконує структурну функцію, виступаючи як компонент MIB комплексу MICOS, який підтримує структуру крист IMM.

Білки-попередники, що містять α -спіралі, транслюкуються через OMM машинерією MIM, яка складається з чотирьох субодиниць MIM1 (TOMM13) та однієї субодиниці MIM2. Субодиниці MIM1 внаслідок олігомеризації утворюють катіонний високоселективний канал з діаметром пори близько 16 Å, а субодиниця MIM2 модулює активність каналу. Машинерія MIM бере участь в імпорті невеликих білків TOMM і опосередковано впливає на правильність вставки протеїнів TOMM40, TOMM20, TOMM70 у мембрану мітохондрії.

Вважають, що різноманітність шляхів імпорту мітохондріальних білків виходить за межі цих п'яти основних шляхів транслокації протеїнів.

1.1.3.2.2. Машинерія імпорту протеїнів через міжмембранний простір

Транспортування білків-попередників, багатих на цистеїнові залишки, через IMS здійснює мітохондріальна система імпорту та складання MIA. Система MIA утворена сульфгідрилоксидазою Erv1102 та оксидоредуктазою MIA40, що володіє сайтом з

дисульфід-ізомеразною активністю. Оксидоредуктаза MIA40 містить редокс-активний цистеїн-пролін-цистеїновий мотив, який сульфгідрилоксидаза Erv1102 підтримує в окисненій конформації та дозволяє переносити дисульфідні зв'язки на субстрати MIA40 під час їх транслокації в IMS. Молекула рецепторного протеїну MIA40 має гідрофобну кишеню, яка розпізнає на білках-попередниках, багатих на цистеїнові залишки, послідовність ITS або MISS (IMS sorting signal), що є сигналом сортування в мітохондріальному міжмембранному просторі. Продемонстровано, що послідовність MISS утворює амфіпатичну α -спіраль з гідрофобною стороною, що містить консервативні залишки, необхідні для розпізнавання та зв'язування з протеїном MIA40. Рекогніція сигналів сортування забезпечує зв'язування протеїну MIA40 з субстратами, що зумовлює формування дисульфідних зв'язків між цистеїновими залишками імпортованих білків-попередників. Дисульфідні зв'язки сприяють згортанню білків-попередників та подальшій транслокації в мітоматрикс.

1.1.3.2.3. Машинерія імпорту протеїнів через внутрішню мембрану мітохондрій

Імпорт протеїнів через IMM здійснюється транслоказами TIMM22, TIMM23.

Білки-попередники, що несуть NTS, після транслокації через OMM передаються на комплекс TIMM23 внутрішньої мембрани мітохондрії. Ядро комплексу TIMM23 утворено трьома субодинацями: TIMM17, TIMM23 та TIMM50. Субодинаця TIMM50 здійснює рекогніцію NTS, а протеїни TIMM17, TIMM23, що є α -спіральними білками, беруть участь у транслокації препропротеїнів через IMM. Продемонстровано, що TIMM50 здійснює розпізнавання NTS за рахунок двох сайтів зв'язування, один з яких розташований на С-термінальному регіоні, а інший перед трансмембранним доменом. Каналоутворювальним білком є TIMM23, який складається з N-термінального домену міжмембранного простору та С-термінального домену, вбудованого в мембрану. Зв'язування

TIMM50 з NTS білків-попередників індукує відкриття каналу, забезпечуючи подальшу транслокацію білків-попередників. Комплекс TIMM23 транспортує або в IMM, або в мітоматрикс білки-попередники, що мають NTS. Комплекс TIMM23 може взаємодіяти з транслоказним мотором PAM16 та протеїном TIMM21, який фізично пов'язаний із суперкомплексом III–IV дихального ланцюга. Взаємодія TIMM23 із TIMM21 сприяє імпорту відсортованих білків-попередників.

Комплекс TIMM22 складається з каналоутворювального білка TIMM22, рецептороподібного протеїну TIMM54, шаперонного комплексу TIMM9-TIMM10-TIMM12 та модуля TIMM18-SDH3. Основною функцією комплексу TIMM22 є переміщення різноманітних білків-переносників метаболітів до мітоматриксу. Попередники білків-переносників транслюється через OMM за допомогою комплексу TOMM і потім передаються на машинерію TIMM22 за допомогою гетерогексамерних комплексів, що складаються з невеликих шаперонів TIMM9, TIMM10, TIMM12. Шаперонові комплекси транспортують білки-переносники метаболітів через IMS. Комплекс TIMM22, крім попередників метаболітних переносників, транспортує білки машинерій імпорту протеїнів, які містять трансмембранні домени, у тому числі протеїни TIMM17, TIMM22 та TIMM23.

Порушення імпорту протеїнів через IMM можуть індукувати розвиток мітохондріальних захворювань, таких як 3-метилглутатконова ацидурія типу 9, спондилометафізарна дисплазія типу Мегарбана–Дажера–Мелькі (spondylometaphyseal dysplasia, Megarbane-Dagher-Melki type).

1.1.3.3. Система контролю якості мітохондріальних білків

Мітохондріальний протеом поповнюється протеїнами, які кодуються як мтДНК, так і ядерною ДНК, що потребує високого ступеня координації функціонування механізмів синтезу, імпортування та підтримки активності білків різного походжен-

ня. Дискоординація роботи цих механізмів може призвести до порушення протеїнового гомеостазу мітохондрій та надмірної акумуляції неправильно фолдованих або до неправильного їх розташування. Враховуючи складність системи підтримки протеїнового гомеостазу в мітохондріях, вони постійно перебувають у зоні ризику виникнення протеостатичних порушень. Зокрема, синтез мітохондріальних протеїнів у неспорідненому їм цитоплазматичному середовищі супроводжується високим ризиком утворення їх аберантних форм. Навіть правильно фолдовані мітохондріальні білки-попередники мають схильність до утворення агрегатів у цитоплазмі клітини, у зв'язку з чим для стабілізації їх молекул необхідний шапероновий супровід. Крім того, більшість мітохондріальних білків-попередників неправильно фолдуються в цитоплазматичному середовищі і можуть індукувати агрегацію цитоплазматичних протеїнів та асоціюватися з передсформованими протеїновими агрегатами. Процес транслокації мітохондріальних білків-попередників із цитоплазми в мітохондрії може супроводжуватися затримкою їх аберантних форм у певному компартменті клітини. Неправильна локалізація білків-попередників у внутрішньому континуумі клітин індукує порушення її функціональної активності. Враховуючи, що машинерії протеїнового імпорту не транслують більшість молекул аберантних білків-попередників, останні акумулюються в регіонах мітохондрій, розташованих перед транс локонами, або в самих транслоконах. Надмірне утримання мітохондріальних білків-попередників призводить і до порушення функціонування машинерій протеїнового імпорту, індукуючи розвиток мітохондріального стресу. Після транспортування через мітохондріальні мембрани поліпептидні послідовності імпортованих протеїнових попередників рефолдуються за допомогою шаперонів і білки набувають зрілої третинної функціонально активної структури. Дефіцит шаперонів у мітоматриксі може стати причиною агрегації мітохондріальних протеїнів.

Підтримка мітохондріального протеома здійснюється системою MPQC, основним завданням котрої є мінімізація як акумуляції аберантних білків-попередників, так і агрегації протеїнів. Система MPQC підтримує функціональний стан мітохондріальних білків та баланс активності елімінації та синтезу мітопротеїнів. Таким чином, система MPQC запобігає виникненню критичних девіацій стану гомеостазу протеїнів. Порушення функціонування системи MPQC можуть призвести до некерованого протеотоксичного стресу та загибелі клітини.

1.1.3.3.1. Механізми системи MPQC

Система MPQC здійснює свою діяльність, використовуючи: 1) механізми, які забезпечують правильність фолдування та таргетування мітохондріальних протеїнів; 2) механізми деградації протеїнів, які сприяють зниженню рівня вмісту мітохондріальних аберантних протеїнів; 3) фактори регулювання транскрипції генів ядерної ДНК. Активація факторів транскрипції, які пригнічують транскрипцію таргетних генів або трансляцію протеїнів, призводить до зниження навантаження мітохондріальними протеїнами.

1.1.3.3.1.1. Механізми забезпечення правильного фолдування мітохондріальних протеїнів

Однією з обов'язкових умов, необхідних для здійснення ефективного протеїнового транспорту через мембрани мітохондрій, враховуючи малі розміри діаметра мітохондріальних транслокаційних каналів, є розгорнутий стан білків-попередників. Розгортанню, транслокації, рефолдуванню та деградації неправильно фолдованих білків сприяють мітохондріальні шаперони. Пул шаперонів, що беруть участь в обслуговуванні мітохондріальних протеїнів, включає: мітохондріальний білок теплового шоку 70, що дістав назву «морталін» (heat shock protein family A (Hsp70) member 9 – HSPA9/HSP70); білок теплового шоку 60 (heat shock protein family D 1 (Hsp60) – HSPD1/HSP60); білок теплового шоку 90, відомий як білок 1, асоційований з TNF ре-

цептором (TNF receptor associated protein 1 – TRAP1/HSP90); білок теплового шоку 10 (heat shock protein family E (Hsp10) member 1 – HSPE1/HSP10). Мітохондріальні білки-попередники за допомогою морталіну та HSP90 зберігаються у розгорнутій формі в цитоплазмі клітини й транспортуються від рибосом до зовнішньої поверхні ОММ. Морталін визначений як ключовий компонент мітохондріальної шаперонової системи HSP70, котра також включає три ко-шаперони: протеїн цинкового пальця типу DNL (DNL-type zinc finger – DNLZ), протеїн сімейства білків теплового шоку DnaJ (Hsp40) A3 (DnaJ heat shock Hsp40) member A3 – DNAJA3) і Gro-P-подібний білок (Gro-P like protein – GRPEL1). Ко-шаперони регулюють активність білок-білкових взаємодій HSP70. Морталін сприяє транслокації білків-попередників через ОММ та IMM за допомогою АТФ-залежного процесу. Шаперон mtHSPD1/HSP60 та його кофактор mtHSPE1/HSP10, що належать до субсімейства шаперонінів, функціонують спільно, утворюючи двоствольний шапероновий бочкоподібний комплекс, який бере участь у фолдуванні відносно невеликих імпортованих поліпептидів і сприяє рефолдингу неправильно фолдованих білків-субстратів у правильно згорнутий стан. Шаперонова система mtHSPD1/HSPE1 відіграє важливу роль у правильному рефолдуванні мітохондріальних білків, що беруть участь у продукції АТФ. Дисфункція шаперонової системи призводить до передчасного фолдування білків-попередників у цитоплазмі клітини та перешкоджає їх проходженню через канал машинерії протеїнового імпорту ОММ.

1.1.3.3.1.2. Механізми деградації мітохондріальних аберантних протеїнів

Підвищення ефективності деградації мітохондріальних аберантних протеїнів системою MPQC досягається індукцією: 1) убіквітин-протеасомної системи (ubiquitin-proteasome system – UPS); 2) механізмів мітохондріально-асоційованої деградації (mitochondria-associated degradation – MAD); 3) мітопротеаз, які

руйнують мітохондріальні протеїни, розташовані в мітоматриксі. Убіквітин-протеасомна система деградує мітохондріальні аберантні протеїни, розташовані в екстрамітоматриксному просторі; механізми MAD забезпечують доступність аберантних протеїнів для UPS; а мітопротеази деградувають аберантні мітохондріальні протеїни, розташовані в мітоматриксі. У контролі якості мітохондріальних протеїнів також беруть участь: везикули мітохондріального походження, які екстрагують з мітохондрії продукти, що загрожують життєдіяльності; мітофагія, яка елімінує пошкоджені мітохондрії.

1.1.3.3.1.2.1. Убіквітин-протеасомна деградація

Мітохондріальні білки-попередники, які з тих чи інших причин не були імпортовані в мітохондрію, накопичуються в цитоплазмі клітини, де убіквітинуються і піддаються протеасомній деградації. Центральну роль елімінації неімпортованих білків-попередників відіграє UPS. Спочатку білки-попередники, які не пройшли імпортування, мітяться убіквітином. Процес приєднання убіквітину до білка-клієнта називається убіквітинуванням і здійснюється ферментативним каскадом, який включає в себе убіквітин-активуєчий фермент (E1), убіквітин-кон'югуючий фермент (E2) і убіквітинпротеїнлігазу (E3). Убіквітин являє собою невеликий висококонсервативний білок, що містить убіквітин-асоційований (ubiquitin-associated – UBA) та убіквітиноподібний (ubiquitin-like – UBL) домени, які взаємодіють один з одним. Зв'язування домену UBA молекули убіквітину з білком-клієнтом, вивільняє домен UBL, який опосередковує стикування комплексу убіквітин / білок-клієнт з протеасомою 26S. Надалі білок-клієнт передається 26S протеасомі, яка і здійснює його деградацію (відео: <https://youtu.be/jbc1QCu9hFg>).

1.1.3.3.1.2.2. Мітохондріально-асоційована деградація

Частина аберантних білків-попередників акумулюється в ОММ і IMS. Розташування в мітохондріальних структурах захи-

щає ці білки від деградації системою UPS. Для забезпечення доступності аберантних білків-попередників, акумульованих в ОММ і IMS, для UPS активуються білки MAD. Механізми MAD реалізують свою функцію, використовуючи різні молекулярні інструменти, які дозволяють екстрагувати мітохондріальні аберантні білки-попередники з ОММ і IMS і передавати їх UPS для здійснення протеасомної деградації (табл. 9).

Таблиця 9

Системи MAD

MAD	Компоненти	Механізм дії
mitoRQC	ANKZF1, NEMF, LTN1	Елімінує мітохондріальні поліпептиди, асоційовані з утвореними цитоплазматичними рибосомами
ANKZF1/VCP/MDM30	ANKZF1, VCP, MDM30	Екстрагує аберантні білки, які акумулюються в ОММ. AAA-АТФаза II типу VCP гідролізує аберантні білки, здатні їх екстрагувати для подальшої протеасомної деградації
mitoTAD	UBXD8, VCP	Екстрагує аберантні білки, які акумулюються в транслоказі TOMM.
mitoCPR	ATAD1	Екстрагує аберантні білки, які акумулюються в транслоказі TOMM.

Примітка: ANKZF1 (ankyrin repeat and zinc finger peptidyl tRNA hydrolase 1) – пептидил-тРНК-гідролаза 1, що містить анкіриновий повтор і домен цинкового пальця; LTN1 (listerin E3 ubiquitin protein ligase 1) – листерин E3 убіквітин протеїнлігаза 1; mitoCPR (mitochondrial compromised protein import response) – відповідь на імпорт компрометованого мітохондріального білка; mitoRQC (mitochondria associated ribosome quality control) – контроль якості мітохондріально-асоційованих рибосом; mitoTAD (mitochondrial protein translocation-associated degradation) – деградація, яка пов'язана з транслокацією мітохондріальних білків; NEMF (nuclear export mediator factor) – фактор-посередник ядерного експорту; VCP (valosin containing protein) – білок, що містить валозин.

Повідомляють, що системи MAD також відіграють ключову роль в елімінації окиснених пошкоджених мітохондріальних білків.

1.1.3.3.1.2.3. Ферментативний протеоліз мітохондріальних білків

Обробка діючих мітохондріальних білків і селективна деградація неправильно згорнутих і неправильно локалізованих білків забезпечується каталітично активними мітопротеазами,

які регулюють протеоліз у різних субкомпартментах мітохондрій. Крім контролю за протеостазом, мітопротеази регулюють експресію мітохондріальних генів, забезпечуючи правильний імпорт, дозрівання і процесинг білків. Сукупність резидентних мітопротеаз, що представляють мітодеградом, складається як мінімум з 25 представників трьох основних протеазних груп: п'ятнадцяти металопротеаз, восьми серинових і двох цистеїнових протеаз. Для мітопротеаз характерна компартмент-специфічна локалізація (табл. 10).

Таблиця 10

Компартмент-специфічна локалізація мітопротеаз

Компартменти мітохондрій	Мітопротеази
OMM	Мітохондріальна E3 убіквітинпротеїнлігаза 1 (mitochondrial E3 ubiquitin protein ligase 1 – MUL1).
	Мітохондріальна убіквітинлігаза MITOL (membrane associated ring-CH-type finger 5 – MARCH5)
	Убіквітин-специфічна процесингова протеаза 30 (ubiquitin-specific-processing protease 30 – USP30)
IMS	Гомолог фактору збирання металопептидази АТФ23 та фактору збирання АТФ-синтази (ATP23 metalloproteinase and ATP synthase assembly factor homolog – ATP23)
	Катепсин L (cathepsin L – CTSL)
	Лактамаза β (lactamase beta – LACTB)
	Нейролізин (neurolysin – NLN)
	Серинова пептидаза 2 (HtrA serine peptidase 2 – HTRA2)
IMM	AFG3-подібна субодиниця 2 матричної пептидази AAA (AFG3 like matrix AAA peptidase subunit 2 – AFG3L2)
	YME1-подібна АТФ-аза 1 (YME1 like 1 ATPase – YME1L1)
	Білок спастичної параплегії 7 (spastic paraplegia 7 protein – SPG7)
	OMA1 цинкметалопептидаза (OMA1 zinc metalloproteinase – OMA1)
	Основний білок 1 комплексу убіхінол-цитохром c редуктази (ubiquinol-cytochrome-c reductase complex core protein 1 – UQCRC1)
	Основний білок 2 комплексу убіхінол-цитохром c редуктази (ubiquinol-cytochrome-c reductase complex core protein 2 – UQCRC2)
	Ромбоподібний білок, асоційований з пресенілінами (presenilin associated rhomboid like – PARL)
	Субодиниця 1 пептидази IMM (inner mitochondrial membrane peptidase subunit 1 – IMMP1L)

Закінчення табл. 10

Компартменти мітохондрій	Мітопротеази
	Субодинаця 2 пептидази IMM (inner mitochondrial membrane peptidase subunit 2 — IMMP2L)
Мітоматрикс	Дегліказа, пов'язана з паркінсонізмом (Parkinsonism associated deglycase — PARK7)
	Казеїнолітична протеолітична субодинаця пептидази мітохондріального матриксу (caseinolytic mitochondrial matrix peptidase proteolytic subunit — CLPP)
	Казеїнолітична субодинаця X пептидазного шаперону мітохондріального матриксу (caseinolytic mitochondrial matrix peptidase chaperone subunit X — CLPX)
	Мітохондріальна проміжна пептидаза (mitochondrial intermediate peptidase — MIPEP)
	Мітохондріальна Іон-пептидаза 1 (Ion peptidase 1, mitochondrial — LONP1)
	Мітохондріальна метіоніламінопептидаза типу 1D (methionyl aminopeptidase type 1D, mitochondrial — METAP1D)
	Протеаза 1 препослідовності (presequence protease 1 — PITRM1)
	Протеїн 1, подібний ендопептидазі O-сіалоглікопротеїну (O-sialoglycoprotein endopeptidase like 1 — OSGEPL1)
	Субодинаця α мітохондріальної процесингової пептидази (peptidase, mitochondrial processing subunit α — PMPCA)
	Субодинаця β мітохондріальної процесингової пептидази (peptidase, mitochondrial processing subunit β — PMPCB)
	X-проліламінопептидаза 3 (X-prolyl aminopeptidase 3 — XPNPEP3)

У мітохондріальному внутрішньому континуумі протеїни послідовно піддаються: 1) локальному протеолізу процесинговими пептидазами; 2) розщепленню AAA⁺АТФ-залежними протеазами на олігопептиди та на завершення 3) деградації олігопептидазами до окремих амінокислот.

1.1.3.3.1.2.3.1. Процесинг мітохондріальних протеїнів

Мітохондріальні білки-попередники мають особливі сигнальні послідовності MTS, які дозволяють їм адресно досягати мітохондрій. До таких MTS належать NTS, що розщеплюються;

внутрішні і С-термінальні сигнальні послідовності, що не розщеплюються; мотиви, які багаті на цистеїнові залишки. Дозрівання протеїнів за рахунок відщеплення послідовності MTS дістало назву «процесинг», який на відміну від повної деградації має локальний характер, дозволяючи контролювати функціональну активність та місцезоташування білка. Найпоширенішим способом процесингу білка в мітохондріях є видалення NTS білків-попередників, які були імпортовані в IMS або IMM. Протеїни, імпортовані в мітохондрії, спочатку процесингуються мітохондріальною процесинговою пептидазою MPP, а потім мітохондріальною міжмембранною пептидазою (mitochondrial intermembrane peptidase – IMP) або мітохондріальною проміжною пептидазою (mitochondrial intermediate peptidase – MIP/MIPEP). Вторинний процесинг, крім IMP та MIP/MIPEP, також виконують: в IMS гомолог фактору збирання металопептидази ATP23; в IMS та IMM цинкова металопептидаза OMA1 та метіоніламінопептидаза; в мітоматриксі METAP1D та X-проліламінопептидаза. Близько 25 % всіх білків-попередників, що розщеплюються MPP, піддаються вторинному процесингуванню MIP/MIPEP або XPNPEP3.

Протеїни, що кодуються мтДНК та синтезуються всередині мітохондрій, процесингуються IMP. Також деякі білки IMM можуть піддаватися процесингу за допомогою ромбоподібної протеази PARL.

Металоендопептидаза MPP розташовується на внутрішній стороні IMM поблизу машинерії TIMM і являє собою гетеродимерний білок, що складається з двох субодиниць PMPCA і PMPCB. Ці субодиниці, взаємодіючи між собою, утворюють велику порожнину для зв'язування субстрату, в якій на субодиниці PMPCB розташовується каталітичний сайт, що містить іон цинку (Zn^{2+}) і реалізує пептидазну активність. Пептидаза MPP процесингує білки-попередники, які містять або NTS, або дводольну перепослідовність, або октапептид Phe/Leu/Ile-XX-Ser/Thr/Gly-XXXX.

Пептидази IMP, які являють собою димер, що складається з субодиниць IMMP1L і IMMP2L, та MIP (MIPEP) розташовуються на IMM і процесингують білки-попередники після первинного процесингу MPP, наприклад за наявності у протеїну додаткової октапептидної послідовності, що націлює.

Проліламінопептидаза XPNPEP3 є мітохондріальним ферментом, який здійснює вторинний процесинг білків-попередників, локалізованих у мітоматрикті. Зокрема, XPNPEP3 видаляє N-кінцеву амінокислоту з поліпептидів з передостаннім проліновим залишком.

Мітохондріальна протеаза PARL є ромбоподібною сериною протеазою, яка розташовується на IMM, причому її N-термінальний регіон локалізується в мітоматрикті, а C-термінальний регіон простягається в IMS. Протеаза PARL впливає на функціональну активність мітохондрій, процесингуючи такі протеїни, як кіназа PINK1, тим самим модулюючи активність мітофагії; ліпідний переносник STARD7, змінюючи активність димеризації АТФ-синтази F_1F_0 ; протеїн із тетратрикопептидними повторами TTC19, впливаючи на окислення CoQ ; фосфатазу PGAM5, регулюючи розвиток апоптозу.

Мутації генів процесингових пептидаз асоційовані з розвитком тяжких мітохондріальних захворювань, що виявляються нервово-психічними розладами, нефронофтізоподібною нейропатією та ЦД 2 типу.

1.1.3.3.1.2.3.2. Протеоліз мітохондріальних білків AAA⁺АТФ-залежними протеазами

Протеази субсімейства AAA⁺-домену мають протеолітичну та шапероноподібну активність. AAA⁺АТФ-залежні протеази є мультівимірними комплексами циліндричної форми, які використовують енергію, отриману в результаті гідролізу АТФ консервативними AAA⁺-доменами, для розгортання фолдованих протеїнів та їх переміщення в протеолітичну камеру.

Основну частину протеолітичного нагляду за якістю протеїнів здійснюють чотири мітохондріальні протеази *i*-AAA, *m*-AAA, LONP, CLPXP, які містять каталітично активні AAA⁺ домени, що гідролізують АТФ. Мітохондріальні AAA⁺АТФ-залежні протеази *i*-AAA та *m*-AAA розташовані на IMM, а LONP, CLPXP – у мітоматриксі.

1.1.3.3.1.2.3.2.1. Протеоліз мітохондріальних білків мембранозв'язаними AAA⁺АТФ-залежними протеазами

Мембранозв'язані AAA⁺АТФ-залежні протеази ATAD3, YME1L1 утворюють дві різноспрямовані форми мультимірних комплексів: *i*-AAA та *m*-AAA. Протеаза *i*-AAA проєктує свої каталітичні домени до ISM, а *m*-AAA – до мітоматриксу. Протеаза *i*-AAA протеолітично активна на стороні IMS і складається із шести субодиниць YME1L. Тоді як протеаза *m*-AAA каталітично активна на стороні мітоматриксу і може бути сформована як гомогексамерами AFG3L2, так і гетерогексамерами, які складаються з субодиниць AFG3L2, що чергуються зі параплегіном SPG7 (рис. 11).

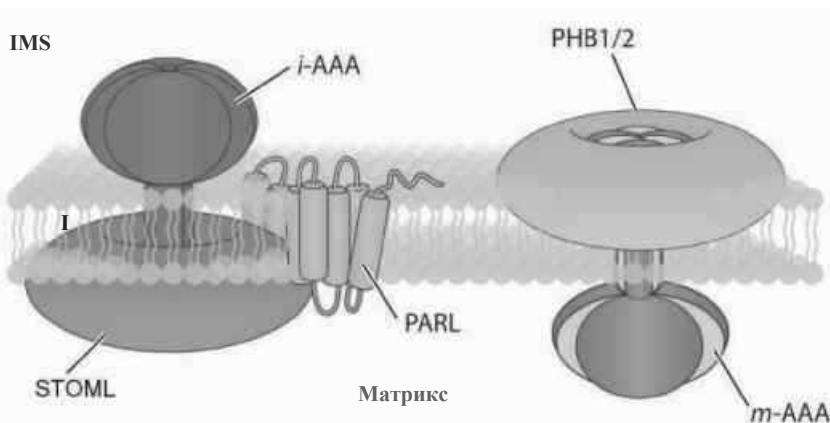


Рис. 11. Мембранозв'язані протеази *i*-AAA та *m*-AAA [Deshwal S. та співавт., 2020]

Протеази *i*-AAA та *m*-AAA пов'язані з мембранними каркасними протеїнами сімейства SPFH, які утворюють кільцеві

комплекси діаметром приблизно 20 нм. Мембранний кільцевий комплекс протеази *i*-AAA організований стоматиноподібним білком 2 (stomatin like 2 – STOML2) та пов'язаний з білком PARL, який розташований в IMM; а мембранний комплекс протеази *m*-AAA складається з субодиниць прогібітину 1 і 2 (prohibitin 1, 2 – PHB1, PHB2). Стоматиноподібний каркасний білок SLP2 також закріплює на мембрані мітохондріальні процесингові пептидази, такі як OMA1 і PARL.

Основною функцією мембранозв'язаних AAA⁺АТФ-залежних протеаз є захист мітохондрій від стресу, що виникає через накопичення неправильно фолдованих та неправильно розташованих протеїнів. Протеази *i*-AAA та *m*-AAA руйнують карбонільовані білки, що виникають внаслідок впливу АКМ. Чутлива до стресу пептидаза YME1L бере участь у реорганізації IMM, вона деградує субодиницю TIMM23 транслоказного комплексу MIM та її партнерного протеїну ROMO1, що призводить до пригнічення активності імпорту протеїнів у мітоматрикс. У ссавців пептидаза YME1L є однією з двох процесингових пептидаз, які розщеплюють протеїн OPA1, тим самим регулюючи баланс між злиттям та поділом мітохондрій. Протеаза *m*-AAA деградує сенсорний протеїн SMDT1 уніпортера mtCU, який імпортує іони кальцію (Ca²⁺) в мітоматрикс. При недостатній протеолітичній активності протеази *m*-AAA протеїн SMDT1 накопичується на IMM і сприяє формуванню активного уніпортера mtCU, що призводить до перевантаження мітохондрії іонами Ca²⁺ та розвитку регульованої загибелі клітини.

Мембранозв'язані AAA⁺АТФ-залежні протеази, крім здійснення нагляду за мітохондріальним протеомом, беруть участь у контролі за активністю різних метаболічних шляхів, деградуючи певні регуляторні протеїни.

1.1.3.3.1.2.3.2.2. Протеоліз мітохондріальних білків мітоматриксними AAA⁺АТФ-залежними протеазами

Ключовим протеолітичним ферментом MPQC мітоматриксу вважається АТФ-залежна серинова пептидаза LONP, яка без-

посередньо взаємодіє з матриксними шаперонами, такими як морталін та HSPD1/HSP60. Зрілий протеїн LONP1 складається з N-термінального домену, який бере участь у рекогніції субстрату; модуля AAA⁺, який зв'язує та гідролізує АТФ, та С-термінального домену, що містить протеолітичний активний сайт (Р-домен). Мономери LONP1 у мітоматриці утворюють гомогексамерний протеазний комплекс LONP, в якому Р-домени LONP1 утворюють чашоподібну камеру з кришкою, що дозволяє субстратам входити з одного боку, а продуктам протеолізу виходити з протилежного боку протеолітичної камери. Пептидаза LONP1 АТФ залежним чином деградує численні мітохондріальні неправильно фолдовані й окиснені протеїни в мітоматриці. Зокрема, LONP1 деградує пошкоджену аконітазу, яка бере участь у функціонуванні циклу Кребса; фактор транскрипції TFAM; протеїни SLIRP, mTERFD3 та FASTKD2, що підтримують експресію мітохондріальних генів; генів ДНК-зв'язувального протеїну SSBP; структурних субодиниць COX цитохром с-оксидази. Мутації гена *LONP1* спричиняють розвиток синдрому CODAS.

Казеїнолітична пептидаза мітохондріального матриксу (caseinolytic mitochondrial matrix peptidase – CLPXP) складається з семи субодиниць CLPP і шести субодиниць CLPX. Пептидаза CLPXP виконує селективну деградацію пошкоджених субодиниць комплексу I ЛЕТ мітохондрій. Також пептидаза CLPXP здійснює нагляд за якістю регулятора складання міторибосом (Era like 12S mitochondrial rRNA chaperone 1 – ERAL1), тим самим регулюючи експресію мітохондріальних генів, що беруть участь у підтримці стабільності мтРНК. Активація CLPP-залежної деградації неправильно фолдованих білків у мітоматриці індукує експресію мітохондріальних шаперонів та мітопротеаз як один із проявів транскрипційної відповіді UPR^{mt}. Мутації гена *CLPP* асоційовані із синдромом Перро.

1.1.3.3.1.2.3.3. Ферментативний протеоліз продуктів АТФ-залежних протеаз олігопептидазами

Протеолітичні продукти АТФ-залежних протеаз розщеплюються до амінокислот за допомогою олігопептидаз: катепсина CTSL у IMS та металопептидази PITRM1 у мітоматриці.

1.1.3.3.1.3. Індукція трансляційної відповіді на надмірність аберантних мітохондріальних протеїнів

Надмірний вміст аберантних мітохондріальних протеїнів може індукувати різні фактори транскрипції, які модулюють транскрипційну активність генів ядерної ДНК. Основні транскрипційні зміни характеризуються інгібуванням експресії протеїнових генів, що зумовлює зниження навантаження на елімінаційні механізми та посилення експресії генів, що кодують антидегенеративні протеїни (табл. 11).

Таблиця 11

Варіанти трансляційної відповіді на надлишковість аберантних мітохондріальних протеїнів

Реакції	Фактор транскрипції	Механізм дії
mPOS	HSF1	Стимулює активність синтезу шаперонів й антидегенеративних протеїнів
UPR ^{am}	?	Стимулює активність синтезу та збирання протеасоми
UPR ^{mt}	ATF5	Стимулює експресію шаперонів та мітопротеаз
ISR ^{mt}	EIF2S1/eIF2 α	Інгібування експресії протеїнових генів

Примітка: mPOS (mitochondrial precursor over-accumulation stress) – стрес, індукований надмірною акумуляцією мітохондріальних білків-попередників; UPR^{am} (unfolded protein response activated by mistargeting of proteins) – відповідь, що активується неправильним націлюванням білків; UPR^{mt} (mitochondrial unfolded protein response) – мітохондріальна відповідь на нефолдовані протеїни; ISR^{mt} (integrated stress response) – інтегрована реакція на мітохондріальний стрес.

1.1.3.3.2. Реакція у відповідь системи MPQC на надмірність аберантних мітохондріальних протеїнів

Прогредієнтність акумуляції аберантних мітохондріальних протеїнів зумовлює індукцію різних реакцій системи MPQC на ранніх та пізніх етапах протеостатичного стресу.

1.1.3.3.2.1. Ранні реакції у відповідь системи MPQC

Реакція системи MPQC на первинне підвищення вмісту аберантних мітохондріальних білків багато в чому залежить від позиціонування акумульованих протеїнів, оскільки кожен клітинний та мітохондріальний компартмент забезпечений локальними механізмами, що захищають його від впливу неправильно фолдованих та неправильно локалізованих білків.

1.1.3.3.2.1.1. Контроль якості мітохондріальних білків-попередників у цитоплазмі клітини

Контроль якості мітохондріальних протеїнів, що зароджуються, під час трансляції здійснюється механізмами mitoRQC, а цитоплазматичних мітохондріальних білків-попередників опосередковується реакцією у відповідь mPOS. Молекулярними компонентами mitoRQC є пептидил-тРНК-гідролаза ANKZF1, фактор-посередник ядерного експорту NEMF та убіквітинлігаза LTN1.

Основною первинною подією, що спричиняє активацію механізмів mitoRQC, є зупинка рибосом. Цитоплазматична трансляція мітохондріальних протеїнів може припинитися або через участь у синтезі білка аберантної форми мРНК, або через дефіцит тРНК чи амінокислот. Зупинка рибосом призводить до дисоціації її 40S і 60S субодиниць, причому поліпептид, що зароджується, залишається пов'язаним із субодиницею 60S. Продемонстровано, що NTS поліпептиду, пов'язаного з субодиницею 60S, може ініціювати процес транслокації білка-попередника, однак через зв'язок з рибосомальною субодиницею спроба переміщення в каналі транслокону призводить тільки до закупорювання каналу. Подолання цієї проблеми здійснюється механізмами mitoRQC або за рахунок убіквітинування поліпептиду (LTN1 шлях), або за рахунок вивільнення поліпептиду з комплексу поліпептид / субодиниця 60S (ANKZF1 шлях) (рис. 12).

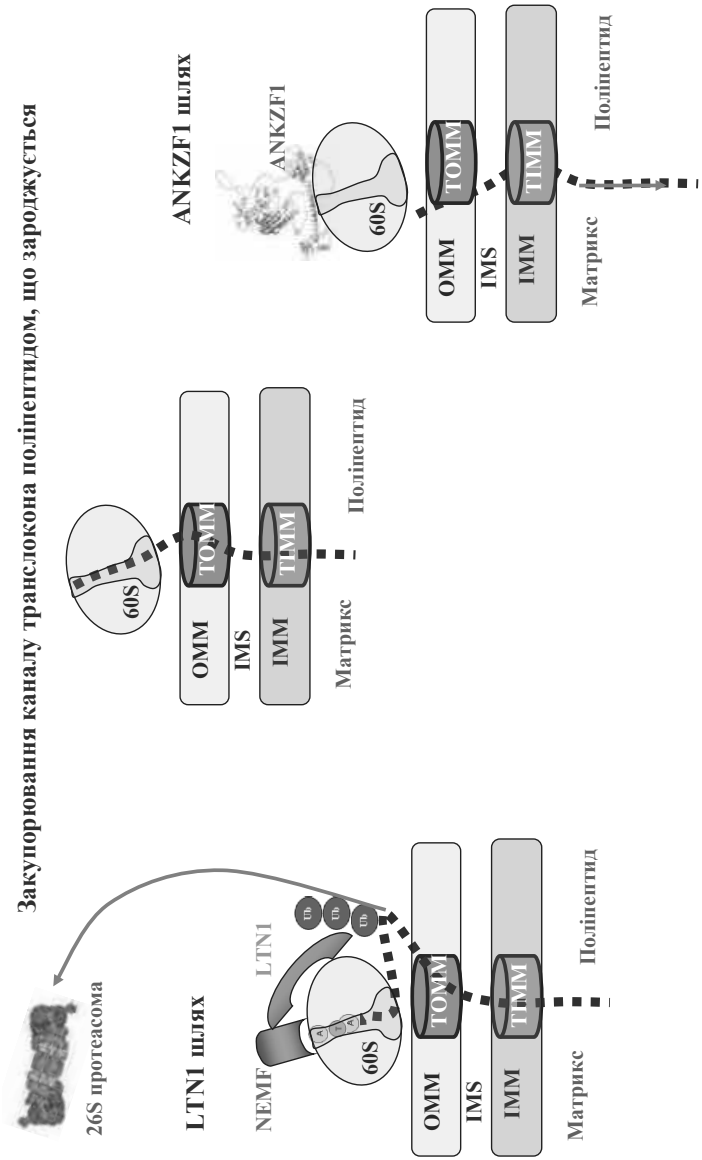


Рис. 12. Механізми mitoRQC

Рис. 12. Механізми mitoRQC

Процес LTN1-убіквітинування залежить від доступності лізинових залишків С-термінального регіону поліпептиду для каталітичного центру убіквітинлігази. У випадках, при яких лізинові залишки мітохондріального поліпептиду, що зароджується, розташовуються поза рибосомальним тунелем, вони піддаються убіквітинуванню, та убіквітинований аберантний поліпептид передається 26S протеасомі для подальшої його деградації. Якщо ж лізинові залишки поліпептиду перебувають у рибосомальному тунелі і недоступні для убіквітинлігази LTN1, фактор NEMF додає до С-термінального регіону поліпептидного ланцюга аланінові та треонінові залишки. Ці амінокислотні залишки утворюють CAT-хвіст (аланін-треоніновий хвіст С-термінального регіону), що сприяє виходу лізинових залишків поліпептиду з рибосомального тунелю. Надалі ці лізинові залишки убіквітинуються за допомогою убіквітинлігази LTN1 і надалі поліпептид піддається протеасомній деградації. Деякі мітохондріальні поліпептиди, що мають CAT-хвіст, уникають убіквітинування та імпортується в мітоматрикс, де можуть утворювати протеотоксичні агрегати.

Вивільнення поліпептиду з комплексу поліпептид / субодиниця 60S здійснює пептидил-ТРНК-гідроліаза ANKZF1, яка запобігає формуванню CAT-хвостів. Аберантні поліпептиди, звільнені від субодиниці 60S, переміщуються в мітоматрикс і деградуються мітопротеазами. Вважають, що ANKZF1-шлях, інгібуючи синтез CAT-хвостів, знижує рівень їхньої ймовірної протеотоксичної дії на мітохондрію.

Акумульовані в немітохондріальних компартментах клітини неімпортвані білки-попередники деградуються системою UPS. Необхідно зазначити, що убіквітиновані білки-попередники не транспортуються машинерією TOMM через OMM. При недостатності системи UPS неімпортвані мітохондріальні білки-попередники можуть утворювати агрегати або неправильно локалізуватись у різних клітинних компартментах. Зокрема, показано, що неімпортвані мітохондріальні білки-попередники

можуть акумулюватися в цитоплазмі, ядрі клітини, мембранах мітохондрій та ER.

Високий рівень вмісту аберантних мітохондріальних білків-попередників в цитоплазматичному просторі індукує відповідь протеїнів теплового шоку (heat shock response – HSR) або mPOS, який є ранньою реакцією на дефіцит шаперонів та опосередкований фактором транскрипції HSF1. За фізіологічних умов фактор транскрипції HSF1 локалізується у цитоплазмі та має вигляд неактивного мономера. Мономерний стан фактору транскрипції HSF1 підтримується шаперонами. Накопичення аберантних білків-попередників зумовлює переважання їх кількості над представництвом пулу вільних молекул HSPA9 у цитоплазмі клітини. Виснаження пулу HSPA9 індукує тримеризацію мономерів HSF1 і переміщення активованого тривимерного фактору HSF1 в ядро клітини, де він зв'язується з елементами теплового шоку промоторів генів *DNAJA3*, *HSPD1/HSP60*, *HSPA9/HSP70* і *TRAP1/HSP90* (рис. 13).

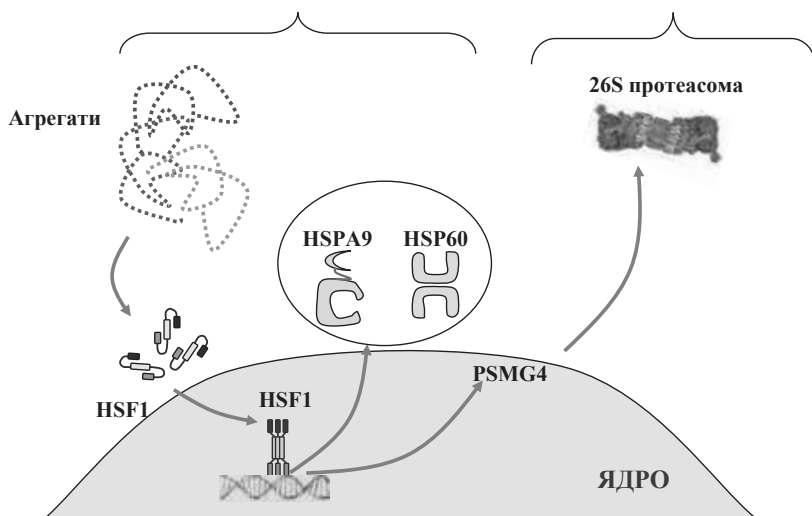


Рис. 13. Розвиток mPOS і UPR^{am}

Реакція mPOS на стрес, крім підвищення продукції шаперонів, супроводжується інгібуванням мішені рапаміцину (RAR related orphan receptor C – RORC) та активацією експресії антидегенеративних генів ядерного G-білка 2 (G protein nucleolar 2 – GNL2) і мРНК-зв'язувального активатора трансляції (mRNA-binding translational activator – GIS2). Інгібування RORC призводить до зниження імпорту мітохондріальних білків. Активація продукції протеїну GNL2 призводить до пригнічення ядерного експорту 60S рибосомальної субодиниці, а індукція протеїну GIS2 сприяє кеп-незалежній трансляції. Функціонування протеїнів GNL2 і GIS2 сприяє зниженню вмісту аберантних поліпептидів, що зароджуються, і виживанню клітин. Недостатність можливостей mPOS для досягнення прийнятного рівня вмісту аберантних мітохондріальних білків-попередників поповнюється активацією транскрипційних механізмів, асоційованих з реакцією UPR^{am} у відповідь. Так, розвиток mPOS зумовлює посилення продукції протеасомного шаперона 4 (proteasome assembly chaperone 4 – PSMG4), який сприяє збиранню субодиниць 26S протеасоми, зумовлюючи підвищення швидкості деградації аберантних мітохондріальних білків-попередників, і пригнічує активність mPOS. В результаті UPR^{am} активується експресія генів компонентів протеасоми та інгібується синтез мітохондріальних протеїнів.

1.1.3.3.2.1.2. Контроль якості протеїнів у транслоказі ОММ

Молекули більшості білків-попередників (приблизно 60 %) мають коротку NTS, яка розпізнається рецепторними компонентами ТОММ70 комплексу ТОММ. Препослідовність N-термінального регіону складається з гідрофобних і позитивно заряджених амінокислот, що полегшує її взаємодію з негативно зарядженими амінокислотними залишками на цитоплазматичній поверхні комплексу транслокази ОММ, що забезпечує білкам-попередникам як націлювання на мітохондрію, так і просування по каналу машинерії ТОММ. Однак просування передчасно і неправильно

фолдованих білків-попередників, які змогли зайти в канал ТОММ, або білків-попередників, які мають два різні сигнали націлювання на мітохондрії, зупиняється безпосередньо в транслоконі ТОММ, тим самим закупорюючи просвіт каналу. Екстракція білків-попередників, що застрягли в каналі ТОММ, здійснюється механізмом mitoTAD. Основною субодиницею механізму mitoTAD є мітохондріальний регулятор убіквітину X D8 (ubiquitin regulatory X D8/Fas associated factor family member 2 – UBXD8/FAF2), безпосередньо пов'язаний з комплексом транслокази ТОММ. Активація регулятора UBXD8/FAF2 викликає рекрутування AAA⁺-АТФази VCP. Мономери протеїну VCP утворюють гексамерну структуру з центральною порою і за рахунок гідролізу АТФ забезпечують екстракцію білків-попередників, що застрягли в порі, з подальшою передачею їх системі UPS (рис. 14).

У нижчих еукаріотів поряд з малоефективним механізмом mitoTAD функціонує ще один механізм екстракції аберантних мітохондріальних білків-попередників з каналу машинерії ТОММ – mitoCPR. Активація фактору транскрипції, чутливого до лікарських засобів (drug-responsive transcription factor – Pdr3), індукує експресію цитоплазматичного протеїну, чутливого до цитриніну Cis1, який зв'язується з протеїном Tomm70 і рекрутує AAA⁺-АТФазу – протеїн 1 мітохондріального сортування (mitochondrial sorting of protein 1 – Msp1/ATAD1). АТФаза Msp1 екстрагує неправильно спрямовані та аберантні мітохондріальні білки-попередники та передає їх протеасомі. Однак чи існує механізм mitoCPR у вищих еукаріотів залишається не з'ясованим питанням.

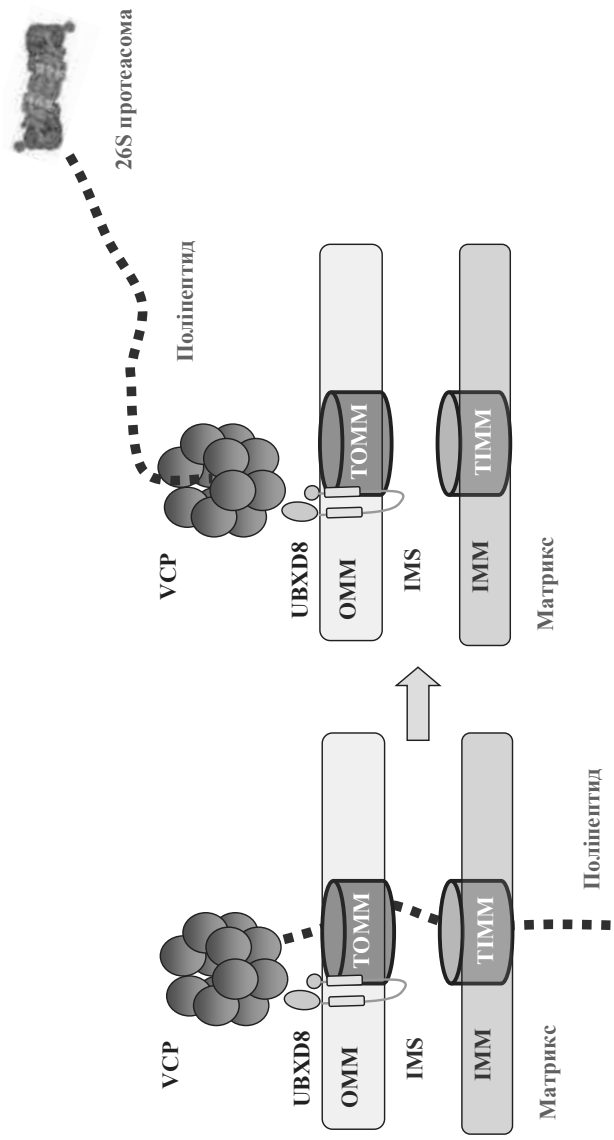


Рис. 14. Механізм mitoTAD

1.1.3.3.2.1.3. Контроль якості протеїнів у ОММ

Контроль якості протеїнів ОММ здійснюється як системою UPS, так і представниками мітодеградама.

Вважають, що деградація протеїнів ОММ за допомогою протеасом реалізується за участю механізмів MAD, проте молекулярні механізми екстракції дефектних протеїнів зі структурою β -бочки ОММ залишаються невизначеними. Водночас ідентифікований ряд Е3 убіквітинлігаз, які мають здатність убіквітинувати білки ОММ. У людини Е3 убіквітинлігази MUL1 і MARCH5 являють собою білки, заякорені на ОММ. Убіквітинлігаза MUL1 специфічно зв'язується з убіквітин-кон'югуючими ферментами, такими як: Ube2E2, Ube2E3, Ube2G2 і Ube2L3, забезпечуючи убіквітинування протеїнів. Убіквітинлігаза MARCH5 убіквітинує субодиницю А полімерази POLG, запобігаючи її зв'язуванню з TOMM20 та ефективному імпортуванню в мітохондрію. Пригнічення імпортування субодиниці А полімерази POLG призводить до різкого зниження рівня реплікації мтДНК. Крім дефектних мітохондріальних протеїнів убіквітинлігази MUL1, MARCH5 убіквітинують цитоплазматичні білки, регулюючи розвиток запалення та апоптозу клітин.

Деякі білки ОММ, зокрема TOMM22, які виставляють солютабний домен у міжмембранний простір, деградуються гексамерною AAA⁺-протеазою YME1L1.

1.1.3.3.2.1.4. Контроль якості протеїнів в IMS, IMM та мітоматриксі

Контроль якості протеїнів в IMM та мітоматриксі переважно здійснюється мітопротеазами. Слід зазначити, більшість мітопротеаз неспроможні деградувати агреговані протеїни. Солюбілізація протеїнових агрегатів обумовлена функціонуванням шаперону Hsp78/CLPB. Зокрема, продемонстровано, що дефіцит Hsp78/CLPB сприяє збереженню протеїнових агрегатів. Дефекти протеолізу зумовлюють накопичення та агрегацію неправильно фолдованих білків, що порушують внутрішньомітохондріальну

кооперацію функціонально активних білків. Контролюючи стан мітопротеома, мітохондріальні протеази істотно впливають на основні функції мітохондрій. Дефекти мітопротеаз призводять до порушення мітофагії, зміни кількості, розміру та морфології крист, зниження активності комплексів I, IV та V МДЛ.

Необхідно зазначити, що система MPQC мітоматриксу також бере участь у деградації неправильно фолдованих немітохондріальних протеїнів. Протеїни немітохондріального походження, що імпортуються в мітохондрії, солюбілізуються та деградує за рахунок активації шляху «мітохондрії як зберігачі цитоплазматичних протеїнів» (mitochondria as guardian in cytosol – MAGIC). Основними ефекторами шляху MAGIC вважаються шаперони HSP70 та Іон-пептидаза LONP1.

1.1.3.3.2.2. Пізні системні реакції у відповідь системи MPQC

1.1.3.3.2.2.1. Мітохондріальна відповідь на нефолдовані протеїни

Стійкий протягом тривалого періоду високий рівень вмісту мітохондріальних аберантних протеїнів, який перевищує функціональні можливості резидентних шаперонів та протеаз мітохондрій, індукує специфічну убіквітин-протеасомну відповідь, відому як мітохондріальну відповідь на нефолдовані протеїни. Ключовими компонентами UPR^{mt} є: 1) посилення експресії генів мітохондріальних шаперонів, мітопротеаз, транслоказ та антиоксидантних ферментів; 2) генеральне пригнічення експресії генів мітохондріальних білків. Таким чином, UPR^{mt} є транскрипційною адаптацією клітин, яка стабілізує мітохондріальний протеом, зменшуючи кількість неправильно фолдованих протеїнів і збільшуючи здатність мітохондрій реагувати на стресові стимули.

Розрізняють кілька шляхів реалізації UPR^{mt}: 1) шлях активуючого фактору транскрипції 5 (activating transcription factor 5 – ATF5); 2) шлях естрогенового рецептора 1 (estrogen receptor

1 – ESR1); 3) шлях сиртуїну 3 (sirtuin 3 – SIRT3); 4) шлях епігенетичного регулювання.

Найчастіше реалізований шлях UPR^{mt} представлений у вигляді ATF5-залежної відповіді. В умовах фізіологічного стану мітохондрій фактор ATF5 після синтезу транслокується з цитоплазми клітини в мітохондрії і там деградується. Проте за умов порушення фолдингу надлишок аберантних мітохондріальних білків-попередників блокує машинерію імпорту мітохондрії, що супроводжується накопиченням фактору ATF5 у цитоплазмі клітини. Досягаючи певної концентрації в цитоплазмі, фактор ATF5 транслокується в ядро клітини, де він взаємодіє з протеїном 2, що зв'язує спеціальні AT багаті послідовності (special AT-rich sequence-binding protein 2 – SATB2) та змінює активність транскрипції таргетних генів. Зокрема, фактор ATF5 посилює експресію шаперонів HSP60/HSPD1, HSPA9, DNAJ3; транспортерів TIMM23 та ABCB10; мітопротеаз CLPP та LONP1.

Підвищена генерація АМК, спричинена акумуляцією аберантних протеїнів, супроводжується фосфорилуванням серин/треонінової протеїнкінази AKT1 та SIRT3.

Протеїнкіназа AKT1 активує рецептори ESR1, що призводить до збудження сигнальних шляхів, які індукують транскрипцію генів компонентів протеасоми.

Мітохондріальна дисфункція супроводжується активацією фактору транскрипції FOXO3. Так, деацетилаза SIRT3 викликає деацетилювання лізинових залишків K²⁷¹ і K²⁹⁰ фактору транскрипції FOXO3, який, переміщуючись в ядро клітини, індукує експресію генів каталази та супероксиддисмутази (superoxide dismutase – SOD), як цитоплазматичної SOD1, так і мітохондріальної SOD2.

Розвиток UPR^{mt} супроводжується посиленням експресії генів, відповідальних за імпорт мітохондріальних білків, які беруть участь у гліколізі, з одночасним пригніченням експресії генів, що кодують компоненти МДЛ.

Надмірна акумуляція мітохондріальних білків-попередників на мембрані ER індукує розвиток UPR ендоплазматичного ретикулу (UPR^{ER}). На відміну від UPR^{mt}, активація UPR^{ER} індукує експресію резидентних шаперонів ER, таких як: кальретикулін (calreticulin – CALR), шаперон 70 (heat shock protein family A (Hsp70) member 5 – HSPA5), шаперон 90B1 (heat shock protein 90 beta family member 1 – HSP90B1), які містять пептидну послідовність, націлену на ER.

1.1.3.3.2.2. Інтегрована реакція на стрес

Мітохондріальна дисфункція, яка індукована надмірною кількістю аберантних протеїнів, може викликати інтегровану реакцію на стрес (integrated stress response – ISR), яка є системою відповіддю клітини, спрямованої на відновлення гомеостазу. Центральне місце в розвитку ISR^{mt} займає фосфорилування фактору ініціації трансляції 2 (eukaryotic translation initiation factor 2 subunit α – EIF2S1/eIF2 α), яке може бути вироблено різними цитоплазматичними кіназами, такими як дцРНК-залежна протеїнкіназа 2 (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 2 – EIF2AK2/PKR), РНК-протеїнкіназа, подібна до кінази ендоплазматичного ретикулу (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3/ protein kinase RNA-like ER kinase – EIF2AK3/PERK), гем-регульована інгібіторна кіназа (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 1 – EIF2AK1/HRI), кіназа загального контролю з постійною репресією 2 (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4 – EIF2AK4/GCN2). Фосфорилування фактору EIF2S1/eIF2 α призводить до глобального інгібування синтезу білка та посилення трансляції специфічних мРНК факторів транскрипції, таких як: *ATF4*, *ATF5*, *C/EBP* гомологічного протеїну (*C/EBP* homologous protein – CHOP) (рис. 15).

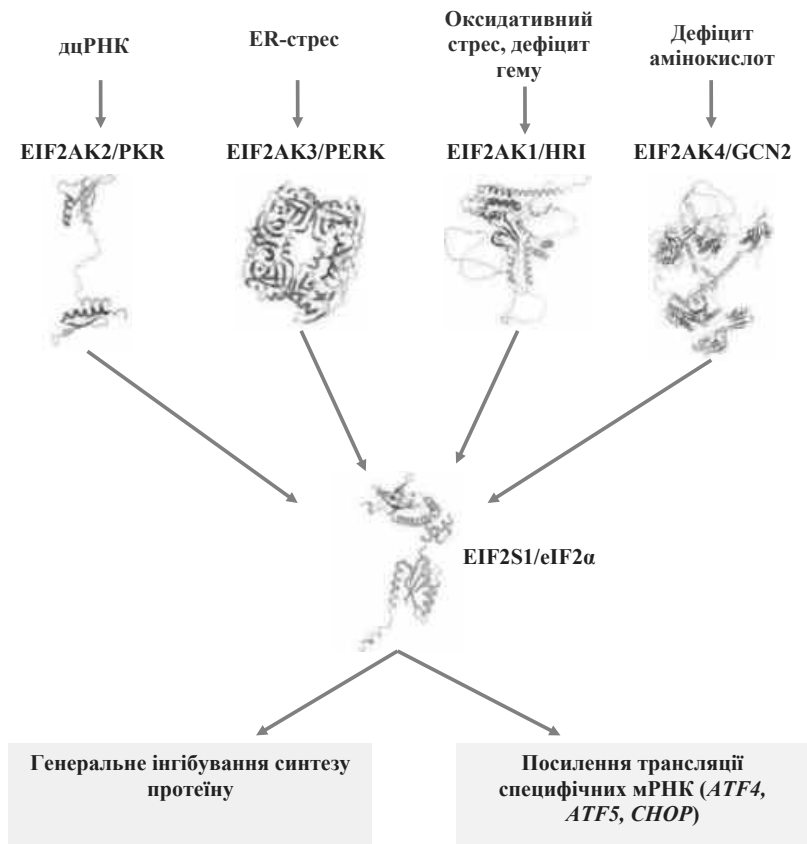


Рис. 15. Індукція інтегрованої реакції на стрес

Таким чином, основною метою ISR^{mt} є зниження загального протеїнового навантаження на метаболізм клітини та підвищення клітинного захисту за рахунок посилення синтезу протективних агентів.

1.1.3.4. Мітокіни

Розвиток мітохондріального стресу супроводжується посиленням секреції мітокінів, які сприяють відновленню гомеостазу мітохондрій. Група мітокінів включає метаболічні цитокіни і

пептиди мітохондріального походження (mitochondrion-derived peptides – MDP), які синтезуються у відповідь на пошкодження мітохондрій. Основними мітокінами, що кодуються ядерною ДНК, вважають фактор диференціювання зростання 15 (growth and differentiation factor 15 – GDF-15) та фактор росту фібробластів 21 (fibroblast growth factor 21 – FGF-21). Пептиди мітохондріального походження генеруються короткими рамками відкритого зчитування, розташованими в областях кодування рРНК 12S і 16S на мтДНК.

1.1.3.4.1. Метаболічні цитокіни

Експресія генів факторів GDF-15 та FGF-21 залежить від стану мітохондрій. Розвиток мітохондріального стресу значно посилює продукцію цих чинників зростання. Так, розвиток ISR^{mt} зумовлює посилення трансляції протеїнів, що беруть участь у відновленні мітохондріального гомеостазу, зокрема фактору транскрипції ATF4, який як регулятор мітохондріальної реакції на стрес індукуює експресію генів двох мітокінів: GDF-15 і FGF-2. Більшість ПМЦ, що протікають з розвитком міопатій, характеризується високим рівнем вмісту факторів GDF-15 та FGF-21 у сироватці крові.

Фактор диференціювання росту GDF-15 або цитокін-1, що інгібує макрофаги (macrophage inhibitory cytokine-1 – MIC-1) є представником суперсімейства трансформуючого фактору росту β. Фактор GDF-15 переважно синтезується міоцитами скелетних м'язів та адипоцитами жирової тканини у відповідь на мітохондріальний стрес. Продемонстровано, що фактор GDF-15 сприяє відновленню мітохондріального гомеостазу за рахунок інгібування генерації АКМ та відновлення динаміки мітохондрій. Надекспресія гена *GDF15* супроводжується ослабленням ознак мітохондріальної дисфункції та сприяє метаболічній адаптивності клітини. Тоді як делеція гена *GDF15* індукуює мітохондріальну дисфункцію та передчасне старіння клітин, а також призводить до прогресивного збільшення маси тіла виключно за рахунок

накопичення жиру в організмі та розвитку інсулінорезистентності. Свій системний вплив фактор GDF-15 реалізує через взаємодію з α -подібним рецептором сімейства нейротрофічних факторів гліальних клітинних ліній (glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) family receptor α -like – GFRAL). Основною клітинною мішенню фактору GDF-15 визначено окрему субпопуляцію GFRAL/ССК⁺нейронів, яка бере участь у розвитку анорексії, асоційованої з почуттям відрази до їжі. Анорексигенний ефект фактору GDF-15 призводить до розвитку синдрому анорексії-кахексії. Чинник GDF-15 індукує активність ліполізу в адипоцитах.

Фактор FGF-21 належить до субсімейства FGF, що складається всього з трьох цитокінів: FGF19, FGF21 і FGF23, і є мітокіном, який секретується міоцитами, кардіоміоцитами, гепатоцитами, адипоцитами білої і бурогої жирової тканини. Необхідно підкреслити, що протеїн FGF-21 у сироватці крові у здорових людей переважно печінкового генезу, оскільки експресія гена *FGF21* у міоцитах скелетних м'язів активується лише при патологічних станах. Одним із найбільш активованих компонентів при розвитку ISR^{mt} є протеїн FGF-21. Фактор FGF-21 надає свою біологічну дію після формування комплексів з кофакторами Klotho. Комплекси FGF-21-Klotho мають здатність зв'язуватися з кількома рецепторами FGFR (FGFR-1c, FGFR-2c, FGFR-3c, FGFR-4), активуючи різні сигнальні шляхи в різноманітних типах клітин. Так, фактор FGF-21, впливаючи на адипоцити, призводить до підвищення активності ліполізу та термогенезу; а діючи на гепатоцити, стимулює окислення жирних кислот, глюконеогенез та генерацію кетонів, а також пригнічує секрецію IGF-I. З одного боку, підвищена експресія FGF21 покращує стан мітохондріального пулу за рахунок збільшення експресії коактиватора-1 α рецепторів γ , що активуються проліфератором пероксисом (co-activator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha – PGC-1 α), основного транскрипційного фактору мітохондріального біогенезу. З іншого боку, фактор

FGF-21 індукує мітофагію, сприяючи елімінації пошкоджених мітохондрій, і пригнічує експресію генів протеїнів, що беруть участь в окисному фосфорилуванні (oxidative phosphorylation – OXPHOS), сприяючи відновленню клітинного гомеостазу під час протеотоксичного стресу. Вважають, що фактор FGF-21 високо асоційований з довголіттям за рахунок своєї здатності координувати енергетичні витрати з потребами, що виникають при розвитку стресових реакцій. Однак фактор FGF-21 викликає дистрофію м'язової тканини, зокрема показано, що рівень вмісту фактору FGF-21 прямопропорційно пов'язаний зі ступенем саркопенії.

1.1.3.4.2. Пептиди мітохондріального походження

На сьогодні ідентифіковано вісім MDP: MOTS-с, гуманін (humanin – HN) і шість малих HN-подібних пептидів (small HN-like peptides – SHLP), які мають цитопротекторну, антиапоптотичну, протизапальну дію (відео: <https://y.be/bfCCtUN1kws>).

Найбільш вивченими MDP є MOTS-с та гуманін.

Пептид MOTS-с складається з 16 амінокислотних залишків, що становлять послідовність MRWQEMGYIFYPRKLR, яка кодується мітохондріальною рРНК 12S. Продемонстровано, що пептид MOTS-с, вивільняючись з мітохондрії, збуджує АМФ-активовану протеїнкіназу (protein kinase AMP-activated – PRKA/AMPK) і транслюється в ядро клітини. Протеїнкіназа PRKA/AMPK активує рецептор PGC-1 α , що призводить до посилення мітохондріального біогенезу, та інгібує mTORC1, сприяючи переважанню катаболічних процесів над анаболічними процесами. У ядрі клітини пептид MOTS-с регулює активність транскрипції широкого спектра генів, у тому числі тих, що містять елементи антиоксидантної відповіді (antioxidant response elements – ARE), посилюючи продукцію антиоксидантних протеїнів. Пептид MOTS-с підвищує внутрішньоклітинний рівень вмісту нікотинамідаденіндинуклеотиду (nicotinamide adenine dinucleotide – NAD/НАД⁺), який активує SIRT1, що має гліколітичну дію, пригнічує активність фолат/метіонінового циклу та продукцію прозапальних цитокінів.

Гуманін являє собою пептид, що складається з 21–24 амінокислотних залишків, які формують три пептидних регіони: негативно заряджений С-термінальний (PVKRRRA), позитивно заряджений N-термінальний (MAPR) та центральний гідрофобний регіон (GFSCLLLLTSEIDL). Гуманін кодується мітохондріальною рРНК 16S. Ефекти, які індукує гуманін, зумовлені його взаємодією як із сигнальними молекулами, так і з рецепторами. Ідентифіковано два гуманінові рецептори: рецептор, подібний до формілпептидного рецептора-1 (formyl peptide receptor-like 1 – FPRL1) та гетеротримерний рецептор CNTFR/WSX-1/grp130, який складається з рецептора циліарного нейротрофічного фактору (ciliary neurotrophic factor receptor – CNTFR), рецептора WSX-1 та трансмембранного глікопротеїну grp130. Глікопротеїн grp130 є також компонентом сімейства рецепторів інтерлейкіну (interleukin – IL) 6 (IL-6). Гуманін має антиапоптотичну, протизапальну, цитопротекторну дію. Антиапоптотичний ефект гуманіну обумовлений його взаємодією з FPRL1 та безпосереднім зв'язуванням з проапоптотичним білком BAX, а також з протеїном 3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (insulin-like growth factor binding protein 3 – IGFBP-3). Гуманін, інгібуючи експресію TNF- α , IL-1 β та IL-6, знижує активність запальної реакції. Також гуманін пригнічує активність комплексів I та III МДЛ, інгібуює генерацію АКМ. Гуманін сприяє експресії антиоксидантних білків; відновлює шаперон-опосередковану аутофагію; стимулює секрецію інсуліну та знижує рівень інсулінорезистентності. Активація гуманіном гетеротримерного рецептора CNTFR/WSX-1/GP130 сприяє виживанню нейроендокринних клітин. Показано, що гуманін активує мітофагію пошкоджених мітохондрій.

Пептиди SHLP є послідовністю, що складається з 20–38 амінокислотних залишків, які кодується мітохондріальною рРНК 16S. Пептиди SHLP сприяють диференціюванню деяких типів клітин, зокрема адипоцитів, і виживанню клітин, інгібуючи механізми апоптозу та генерацію АКМ (табл. 12).

Таблиця 12

Коротка характеристика пептидів SHLP

SHLP	Кількість аміно-кислотних залишків	Ефекти
SHLP1	24	?
SHLP2	26	Чинить антиапоптотичну дію, пригнічуючи активність каспази-3
		Збільшує швидкість споживання кисню мітохондріями
		Збільшує чутливість тканин до інсуліну
		Захищає нейрони від токсичної дії β-амилоїду
		Блокує пошкодження мітохондріальних мембран, індуковане стауроспорином
SHLP3	38	Чинить антиапоптотичну дію, пригнічуючи активність каспази-3
		Збільшує швидкість споживання кисню мітохондріями, знижує генерацію АКМ
		Блокує пошкодження мітохондріальних мембран, індуковане стауроспорином
		Сприяє диференціюванню жирових клітин
SHLP4	26	Сприяє проліферації клітин NIT-1
SHLP5	24	Сприяє виживанню β-клітин підшлункової залози
SHLP6	20	Збільшує апоптоз клітин NIT-1 і 22Rv1

Таким чином, мітокіни сприяють відновленню стану мітохондрії при розвитку протеотоксичного стресу та виживанні клітин. Порушення продукції мітокінів сприяють розвитку мітохондріальних та метаболічних захворювань.

1.1.4. СИСТЕМА МІТОХОНДРІАЛЬНОГО СЕНСИНГУ

Сенсинг гормональних, іонних, метаболічних та інших сигналів здійснюють численні протеїни, які локалізуються на мембранах та в матриксі мітохондрій.

Так, у мітохондрії ідентифіковано ДНК-зв'язувальні «ядерні» рецептори стероїдних гормонів та рецептори, пов'язані з G-білком (табл. 13).

Таблиця 13

Компоненти мітохондріального сенсингу

Рецептори та сенсори	Ефекти, пов'язані з активацією рецепторів або сенсорів
ДНК-зв'язувальні «ядерні» рецептори стероїдних гормонів	
Андрогеновий рецептор	Інгібування реплікації, транскрипції та трансляції мтДНК, продукції АТФ
Глюкокортикоїдний рецептор	Збільшення рівня експресії всіх поліцистронних генів рРНК і мРНК
Рецептори тиреоїдних гормонів (p28, p43)	Збільшення транскрипції мітохондріальної ДНК
Естроген-зв'язувальні рецептори (ERR- α і ERR- β)	Збільшення рівня репарації мтДНК, збільшення продукції АТФ, інгібування генерації АКМ, антиапоптотичний ефект
Рецептори, пов'язані з G-білком	
Канабіноїдний рецептор 1 типа	Зниження активності комплексу I ЛЕТ
Мелатоніновий рецептор	Пригнічення вивільнення цитохрому c, активація мітохондріального біогенезу
Пуринові рецептори	Активация P2Y1 індукуює поглинання іонів Ca^{2+} , в той час як активация P2Y2 інгібує импорт іонів Ca^{2+} в мітохондрію
Рецептори ангіотензину 1 і 2 типів	Індукція мітохондріального окислювального стресу та пошкодження мтДНК

Продемонстровано, що мітохондрії мають механізми детекції змін концентрації різних метаболітів, іонів, у тому числі кальцію, заліза, магнію, хлору, літію, фосфатів; а також газів, таких як монооксид азоту (NO) і кисню (O_2).

1.1.5. ТРАНСПОРТНІ СИСТЕМИ МІТОХОНДРІЙ

Обмін різними речовинами та іонами між цитоплазмою клітини та мітохондріями здійснюється транспортними системами ОММ та ІММ, такими як помпи (насоси), білки-переносники (транспортери) та білки, що формують пори (канали) (відео: <https://youtu.be/A9ihz5gY>). Насоси активно переносять іони через мембрану незалежно від градієнта концентрації, використовуючи енергію, яку одержують при гідролізі АТФ. Транспортери мають

здатність зв'язуватися з конкретними сольотабними речовинами і за рахунок своїх конформаційних змін переносять їх через мембрану. Серед мітохондріальних транспортерів розрізняють антипортери, уніпортери та симпортери (відео: https://youtu.be/j-9z_p9yly0). Більшість мітохондріальних переносників є антипортерами, які функціонують як обмінники хімічно споріднених субстратів. Уніпортери здійснюють односпрямоване переміщення одного субстрату, а симпортери – двох різних субстратів. На відміну від транспортерів, каналні білки утворюють водну пору, яка перетинає ліпідні шари мембрани, та забезпечують пасивний транспорт речовин за градієнтом концентрації. Відкриття пори дозволяє сольотабним речовинам, що мають відповідний розмір та певний електричний заряд, переміщатися каналом з однієї на інший бік поверхні мембрани. Трансмембранна транслокація речовин за допомогою переносників виконується значно повільніше, ніж переміщення каналами.

Зовнішня та внутрішня мітохондріальні мембрани істотно відрізняються одна від одної щодо організації та спектра транспортних систем. Зовнішня мембрана мітохондрій містить вузький спектр каналів, які зазвичай мають низький рівень селективності субстратів, що переносяться, і більшість транспортних систем ОММ представлені протеїнами, що мають трансмембранну структуру β -бочки.

Внутрішня мітохондріальна мембрана відрізняється наявністю широкого спектра спеціалізованих транспортних систем. Зокрема, вона містить транслокази білків, РНК-канали, селективні переносники та канали для різних метаболітів та іонів. Більшість транспортних систем ІММ представлені α -спіральними транспортними протеїнами. Внутрішня мембрана мітохондрій може формувати пору перехідної проникності, яка відіграє ключову роль у процесах, що визначають тип загибелі клітини.

1.1.5.1. Транспортні системи зовнішньої мембрани мітохондрій

Транспортні системи ОММ представлені мішинеріями транслокації протеїнів, каналами транслокації іонів та мітохондріальним апоптоз-індукованим каналом.

1.1.5.1.1. Машинерії імпорту протеїнів через ОММ (див. гл. 1.1.3.2.)

1.1.5.1.2. Система транспорту іонів через ОММ

Транспорт іонів через ОММ забезпечується іонними каналами VDAC, CLIC4, OMC7, OMC8.

1.1.5.1.2.1. Канал VDAC

Ключовим іонним каналом ОММ є двоспрямований транспортер VDAC (відео: <https://www.youtube.com/watch?v=KKYfIlZ7wPw&pp=ygUabWl0b2Nob25kcmlhbCBWREFDIGNoYW5uZWw%3D>). Канал VDAC є поліпептидним мономером, що складається з 283–294 амінокислот залежно від ізоформи. У хребетних ідентифіковано три ізоформи VDAC (VDAC1, VDAC2 та VDAC3), які характеризуються високим ступенем гомологічності (~70 %). Мономери всіх ізоформ VDAC формують третинну структуру β-бочки з невеликою N-термінальною α-спіраллю, яка локалізується всередині каналу. Третинна структура β-бочки VDAC сформована 13 β-листами, розташованими в антипаралельній орієнтації та з'єднаними лінкерами (рис. 16).

У молекулах ізоформ VDAC1 і VDAC2 в положенні 73 амінокислотної послідовності розташовується звернений до ліпідного бішару глутаматний залишок (E^{73}), а в молекулі ізоформи VDAC3 – глутамін (Q^{73}). Відмінною особливістю VDAC2 є подовжена α-спіраль, яка містить на 11 амінокислотних залишків більше, ніж α-спіраль інших ізоформ VDAC людини. Протеїни VDAC1, VDAC2 переважно локалізовані на ОММ мітохондрій клітин головного мозку, скелетних м'язів, серця, травної та репро-

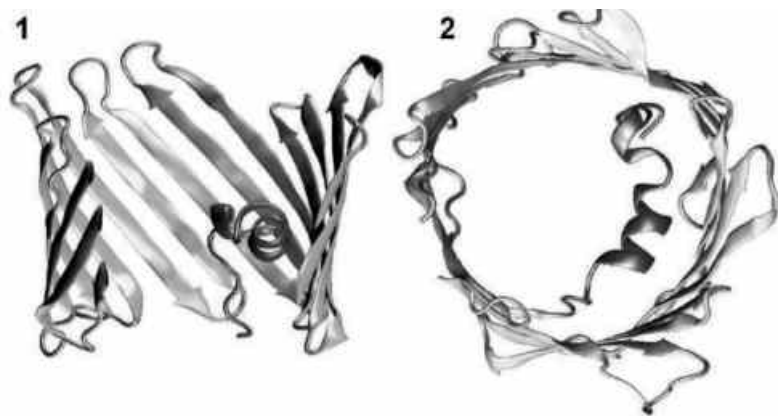


Рис. 16. 3D-структура каналу VDAC1 [Rostovtseva TK. та співавт., 2020]

Примітка: 1 і 2 – вид збоку та зверху ізоформи VDAC1 миші (mVDAC1, ідентифікатор PDB: 3EMN) відповідно; N-термінальна α -спіраль зафарбована червоним кольором.

дуктивної систем; а VDAC3 – на ОММ мітохондрій сперматозоїдів та ооцитів. Загалом частка VDAC1 і VDAC2 становить близько 90 %, а VDAC3 – лише 10 % від усього пулу VDAC.

Канали VDAC на ОММ залежно від електростатичного середовища набувають відкритий чи закритий конформаційний стан. У відкритому стані розмір діаметра пори каналу VDAC досягає 2,5–3 нм, а в закритому стані розмір пори зменшується до 1,8 нм. При високому рівні мембранного потенціалу, що викликає закритий конформаційний стан пори, через канали VDAC переміщуються катіони Ca^{2+} , K^+ , Na^+ . Тоді як при низькому рівні мембранного потенціалу, що індукує відкриття пори, через канал VDAC транспортуються АТФ, АДФ, НАДН/НАД⁺ і НАДН та аніонні метаболіти, такі як: піруват, малат, сукцинат, глутамат та інші молекули з молекулярною масою до 5 кДа. За активністю переміщення метаболітів через ОММ канал VDAC1 перевершує можливості ізоформ VDAC2 та VDAC3.

Найпоширеніша ізоформа VDAC1 також бере участь у перенесенні протеїнів, холестерину та жирних кислот через ОММ.

Канали VDAC безпосередньо взаємодіють з компонентами комплексу протеїнової транслокази ОММ, сприяючи транспортуванню протеїнів. Згідно з результатами досліджень дріжджів, порин, аналог VDAC ссавців, збільшує ефективність транслокації протеїнів через ОММ за рахунок полегшення передачі препротеїнів комплексом TOMM та забезпечення інтеграції субодиниці TOMM22 до комплексу TOMM.

Продемонстровано, що VDAC1, взаємодіючи з протеїном-транслокатором високоафінного холестерин-зв'язувального білка (cholesterol-binding protein translocator protein – TSPO) і стероїдогенним гострим регуляторним протеїном (steroidogenic acute regulatory protein – STAR), формує мультибілковий комплекс – трансдуцеосому, яка транспортує холестерин.

Протеїн VDAC1, рекрутуючи на ОММ довголанцюгову ацил-CoA-синтетазу (acyl-CoA synthetase long chain family member 1 – ACSL1), сприяє синтезу ацил-CoA безпосередньо біля входу в канал і транспортує ацил-CoA через ОММ.

Вважають, що VDAC1 також опосередковує вивільнення АКМ у цитоплазматичний простір.

Канали VDAC можуть утворювати транспортні комплекси з рецепторами інозитолтрифосфату ER на мітохондріально-асоційованій мембрані; транслокаторами аденінових нуклеотидів IMM; ріанодиноним рецептором 2 IMM.

Необхідно зазначити, що VDAC1 та VDAC2 беруть участь у регуляції апоптозу клітин. Так, протеїн VDAC1 опосередковує вивільнення цитохрому c (cytochrome c – Cyt c), індукуючи розвиток апоптозу клітини, тоді як VDAC2 є критичним інгібітором ВАК-опосередкованого апоптозу.

1.1.5.1.2.2. Хлоридний канал CLIC4

На ОММ кардіоміоцитів у місцях її взаємодії з мембраною ER розташовується внутрішньоклітинний хлоридний канал

CLIC4 (chloride intracellular channel 4 – CLIC4), який забезпечує транспортування іонів хлору (Cl^-). Крім транслокації іонів Cl^- , канал CLIC4 забезпечує ефлюкс АКМ з мітоматриксу. За рахунок транслокації іонів Cl^- канал CLIC4 бере участь у підтримці потенціалу мітохондріальної мембрани. Підвищення активності каналу CLIC4 призводить до зниження потенціалу мітохондріальної мембрани та вивільнення Cyt c , який активує механізми апоптозу клітини.

1.1.5.1.2.3. Аніонні канали OMC7 та OMC8

Крім каналів VDAC, CLIC4 на ОММ локалізуються ще два аніонні канали OMC7 та OMC8 (outer membrane channel – OMC). Функції цих каналів досі залишаються не визначеними.

1.1.5.1.2.4. Мітохондріальний апоптоз-індукований канал

Мітохондріальний апоптоз-індукований канал (mitochondrial apoptosis-induced channel – MAC) є великим індукцибельним каналом ОММ, який бере участь у вивільненні білків, вміст яких в IMS зазвичай лімітовано, таких як Cyt c і апоптоз-індукований фактор (apoptosis induced factor – AIF). Канал MAC формується молекулами цитоплазматичного регулятора апоптозу (BCL2 associated X, apoptosis regulator – BAX) та/або мембранозв'язаного антагоніста BCL2 (BCL2 antagonist/killer 1 – BAK). Протеїни BAX і BAK індуюють утворення пор різного розміру. Розмір пор у ОММ залежить від концентрації протеїнів BAX та їх здатності до олігомеризації. Показано, що протеїни BAX можуть індукувати формування великих мембранних пор, діаметр яких перевищує 100 нм. Невеликі пори в ОММ зумовлюють виникнення необоротної пермеабілізації зовнішньої мембрани мітохондрій (mitochondrial outer membrane permeabilization – MOMP), а великі пори являють собою канал MAC. Проапоптотичні протеїни BAX та BAK є центральними ефекторами MOMP та MAC. Після виникнення MOMP та/або формування MAC на ОММ з IMS у цитоплазму

клітини вивільняється Сут с, який індукує збірку апоптосоми, що призводить до апоптотичної загибелі клітини, яка опосередкована активацією каспаз. Активність MAC пригнічується протеїнами Bcl-2 і Bcl-xL, які сприяють дисоціації білків BAX та BAK. Канал MAC є індукцибельним структурним компонентом механізмів, що беруть участь в ініціації мітохондріального апоптозу клітин.

1.1.5.2. Транспортні системи внутрішньої мембрани мітохондрій

Транспортні системи IMM залежно від субстратів, що переносяться, представлені механізми транс локації молекул РНК, протеїнів, амінокислот, метаболічних субстратів та іонів. На сьогодні ідентифіковано не менше ніж 53 протеїни тільки сімейства транспортерів SLC25, присутніх на IMM, які здійснюють транспортування різних нуклеотидів, амінокислот, вітамінів, іонів та метаболітів через цю мембрану (рис. 17).

У процеси транспортування субстратів в мітохондрію вносять свій внесок і інші сімейства трансмембранних білків, такі як сидерофлексини (sideroflexin – SFXN), мітохондріальні переносники пірувату (mitochondrial pyruvate carrier – MPC), АТФ-зв'язувальні касетні транспортери (ATP-binding cassette transporter – ABC).

1.1.5.2.1. Система транслокації нуклеїнових кислот

1.1.5.2.1.1. Імпортери РНК

Імпорт РНК у мітохондрії є універсальним явищем для всіх еукаріотичних клітин. Система імпортому РНК мітохондрії транспортує різні типи молекул РНК: тРНК, рРНК, днкРНК і мікроРНК (miR) (табл. 14).

Шляхи імпорту РНК у мітохондрії перекриваються з каналами імпорту мітохондріальних білків. Транслокація РНК через ОММ опосередковується машинерією TOMM та каналами VDAC. Вважають, що протеїни TOMM20 і TOMM40 функціонують як рецептори тРНК, тоді як VDAC є фактичним каналом транслокації тРНК. Більшість вивчених імпортованих молекул РНК є тРНК.

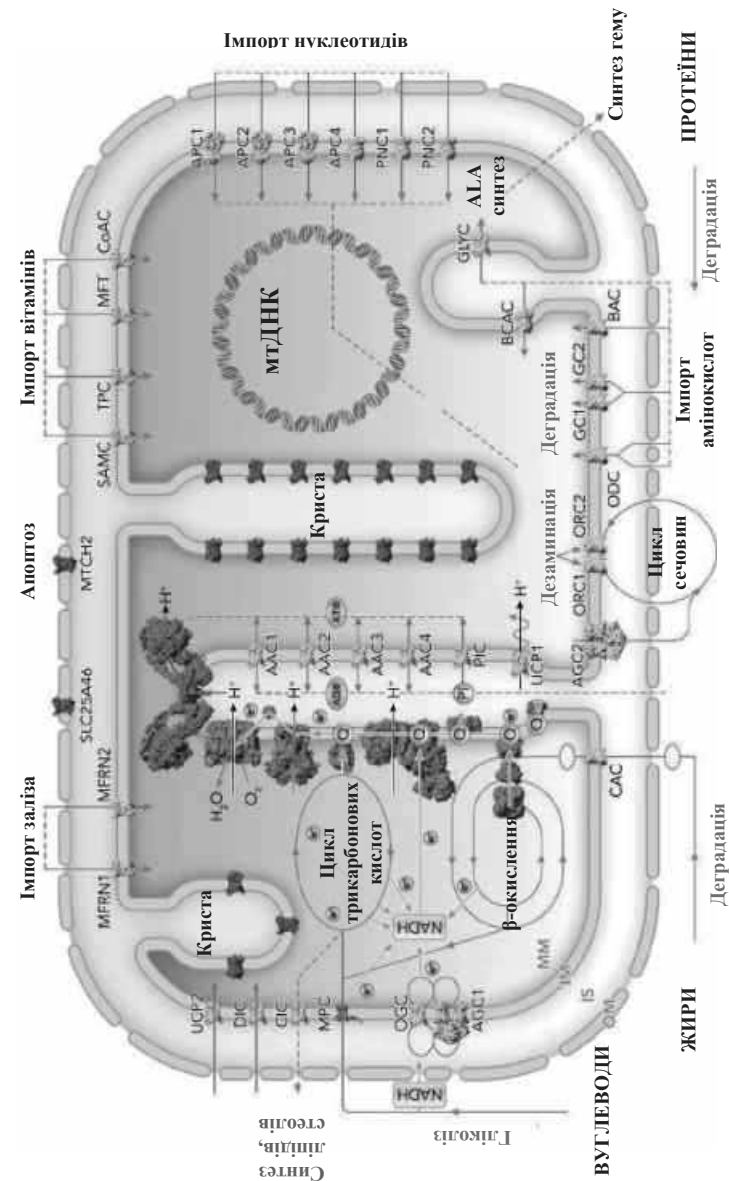


Рис. 17. Родина мітохондріальних носіїв людини (SLC25) у метаболізмі та функції мітохондрій [Kunji ERS. і співавт., 2020]

Таблиця 14

РНК, які імпортуються в мітохондрію

РНК транскрипт	Повна назва	Мітохондріальна функція	Екстрамітохондріальна функція
Рибосомні РНК			
28S рРНК	Структурна 28S рибосомна РНК	Деструктується в IMS	Компонент цитоплазматичної рибосоми
5S рРНК	Структурний 5S компонент великої субодиниці рибосоми	Бере участь у мітохондріальній трансляції?	Компонент цитоплазматичних рибосом
Довгі некодуєчі РНК			
<i>GAS5</i>	Транскрипт 5, специфічний для зупинки росту (growth arrest-specific transcript 5)	Модуляція активності ЦТК	Регуляція транскрипції гена глюкокортикоїдного рецептора та інсулінового рецептора (insulin receptor – INSR)
<i>RPPH1</i>	Компонент H1 ядерної РНКазы Р (ribonuclease Р RNA component H1)	Процесинг пре-тРНК?	Процесинг пре-тРНК
<i>RMRP</i>	РНК компонент ендорибонуклеази, процесингуючий мітохондріальну РНК (RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease)	Бере участь у метаболізмі мітохондріальної РНК?	Процесинг 5.8S рРНК
<i>SAMMSON</i>	Специфічна онкогенна нкРНК, асоційована з виживанням при меланомі (survival associated mitochondrial melanoma specific oncogenic non-coding RNA)	?	Сприяння націлюванню р32 на мітохондрії в клітинах меланоми; регуляція дозрівання рРНК і синтезу білка
<i>TERC</i>	Компонент теломеразної РНК (telomerase RNA component)	Мітохондріально-цитоплазматична взаємодія	РНК-компонент теломераз
МікроРНК			
miR (miR-1, miR-181c, miR-378)		Пригнічення або активація трансляції мРНК	Пригнічення трансляції мРНК

Транслокація РНК через IMS забезпечується полінуклеотидфосфорилазою PNPT1, яка являє собою еволюційно-консервативну екзорібонуклеазу 3'-5'. Фосфорилаза PNPT1, перебуваючи в мітоматриксі, бере участь у процесингу транскриптів мРНК MT-ND6 і кліренсі нкРНК, а перебуваючи в IMS, забезпечує транспортування структурованих РНК до IMM. Диференційована дія PNPT1 обумовлена особливостями її будови. Функціонально активна полінуклеотидфосфорилаза є тримером протеїнів PNPT1, який за своєю формою нагадує пончик з центральним РНК-зв'язувальним каналом, що закінчується каталітичним центром деградації одноланцюгової РНК. Одноланцюгові РНК з довгим 3'-термінальним регіоном піддаються деградації, структуровані РНК і РНК з коротким 3'-термінальним регіоном транспортуються в IMM і не піддаються деградації, оскільки 3'-термінальний регіон РНК не проникає в РНК-зв'язувальний канал або не досягає каталітичного центру PNPT1 (рис. 18).

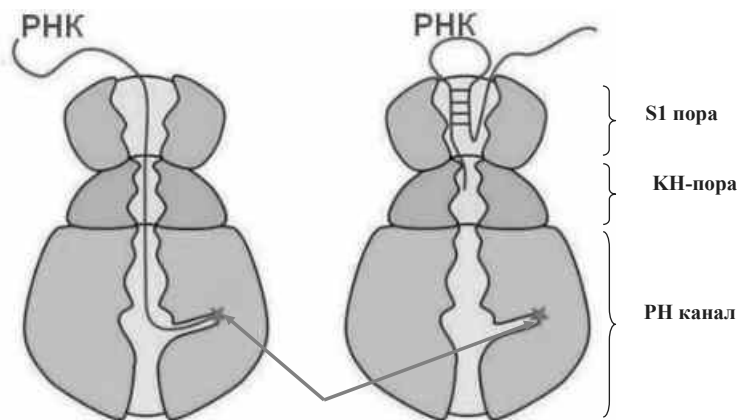


Рис. 18. Полінуклеотидфосфорилаза людини [Jeandard D. та співавт., 2019]

Транслокація РНК через IMM залишається маловивченим процесом. Продemonстровано, що екзорибонуклеаза PNPT1 опосередковує імпорт більшості днкРНК і однієї мікроРНК (miR-378) в мітоматрикс, але також бере участь і в перенесенні мітохондріальних РНК з матриксу в IMS для подальшої деградації.

Мутації гена *PNPT1* супроводжуються розвитком ПМЦ, у тому числі і важких форм, таких як синдром Лея.

1.1.5.2.1.2. Експортери мітохондріальних РНК та мтДНК

Мітохондрії мають механізми, які експортують деякі нкРНК і мтДНК в цитоплазму клітини. Функціональне значення мітохондріальних нкРНК, що експортуються, вимагає подальшого уточнення (табл. 15).

Таблиця 15

РНК, експортовані з мітохондрії

РНК транскрипт	Повна назва	Екстрамітохондріальна функція
Довгі некодуючі РНК		
<i>ASncmtRNA-1/2</i>	Антисенсові мітохондріальні днкРНК 1, 2(antisense mitochondrial encoded ncRNA 1, 2)	Супресують пухлинний ріст?
<i>SncomtRNA</i>	Сенсова мітохондріальна днкРНК (sense mitochondrial encoded ncRNA)	Активує проліферацію клітин
<i>LIPCAR</i>	Кардіальна днкРНК (long non-coding cardiac associated RNA)	Викликає ремоделювання тканини серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю?
<i>TERC-53</i>	Коротка форма компонента теломеразної РНК (telomerase RNA component)	Ініціює реакцію мітохондрій на стрес, бере участь у процесах старіння клітин?
Кільцеві РНК		
меccіRNA	Кільцеві РНК	Беруть участь у фолдіюванні мітохондріальних білків, полегшуючи їх імпорт

Розвиток мітохондріального стресу супроводжується вивільненням мтДНК у цитоплазму клітини. Експорт мтДНК здійснюється через мітохондріальну мегапору mPTP та канал

VDAC. Дволанцюгові днкРНК за допомогою екзорибонуклеази PNPT1 транспортуються з мітоматриксу в IMS, де надалі вони піддаються деградації. При порушеннях механізмів IMS-асоційованої деградації ці днкРНК переміщуються до цитоплазми клітини, модулюючи клітинні реакції.

1.1.5.2.2. Машинерії імпорту протеїнів через IMM (див. гл. 1.1.3.2.)

1.1.5.2.3. Переносники амінокислот

Мітохондрії відіграють ключову роль в обміні амінокислот, що беруть участь в анаболічних та гомеостатичних процесах. Майже всі 20 амінокислот синтезуються або розщеплюються в мітохондріях. Імпорт, експорт та обмін амінокислот через IMM забезпечують специфічні переносники амінокислот. Мітохондріальні переносники визначені для більшості амінокислот (табл. 16), проте транспортери триптофану, тирозину, фенілаланіну, метіоніну, глутаміну, аспарагіну та цистеїну дотепер не ідентифіковані.

Таблиця 16

Мітохондріальні переносники амінокислот

Пере-носник	Ген	Функції	Органи та тканини з високою експресією переносника
Основний мітохондріальний уніпортер амінокислот			
Уніпортер	<i>SLC25A29</i>	Імпортує аргинін, лізин, гомоаргінін, метиларгінін та значно менше орнітин та гістидин	Нирки, щитовидна залоза
Переносники аспартату / глутамату (<i>aspartate-glutamate carrier – AGC</i>)			
AGC1	<i>SCL25A12</i>	Імпортують глутамат разом з протоном та експортують аспартат	Центральна нервова система та скелетні м'язи
AGC2	<i>SLC25A13</i>		Печінка
Переносники глутамату (<i>glutamate carriers – GC</i>)			
GC1	<i>SLC25A22</i>	Симпортери, імпортирують глутамат разом з протоном	Головний мозок, підшлункова залоза
GC2	<i>SLC25A18</i>		Головний мозок, печінка та яєчка
ASCT2	<i>SLC1A5</i>	Імпортирует глутамат	Головний мозок, легені, скелетні м'язи, яєчка, жирова тканина

Закінчення табл. 20

Переносник	Ген	Функції	Органи та тканини з високою експресією переносника
Переносчик гліцину (glycine carrier – GLYC)			
GLYC	SLC25A38	Імпортує гліцин	Еритроїдні клітини
Переносники орнітину (ornithine carriers – ORC)			
ORC1	SLC25A15	Каталізують обмін орнітину на цитрулін	Печінка, підшлункова залоза, яєчка, легені та тонкий кишечник
ORC2	SLC25A2		Яєчка
Переносники серину (serine carrier – SC)			
SC1	SFXN1	Імпортують серин та інші нейтральні амінокислоти, включаючи аланін, цистеїн та гліцин	Печінка, нирки, тонкий кишечник, яєчники
SC2	SFXN2	Переважаю імпортують серин	Печінка та нирки
SC3	SFXN3		Головний мозок
ASCT1	SLC1A4		Головний мозок, печінка, нирки
Переносники амінокислот з розгалуженим ланцюгом (BCA-transporter – BCAT)			
BCAT2	SLC25A44	Імпортує валін, лейцин та ізолейцин	Низька тканинна специфічність
	SLC7A5	Імпортує лейцин, триптофан	Кістковий мозок, стравохід

Більшість мітохондріальних амінокислотних переносників належать до протеїнового сімейства SLC25. Основним мітохондріальним переносником амінокислот у мітоматрикс є уніпортер SLC25A29, який імпортує переважно аргінін, лізин, гомоаргінін, метиларгінін, забезпечуючи ними механізми синтезу мітохондріальних протеїнів. Крім переносників сімейства SLC25, у здійсненні транслокації амінокислот беруть участь представники сімейств переносників SLC1, SLC7 та сидерофлексини (SFXN1, SFXN2, SFXN3). Продемонстровано, що сидерофлексини не тільки беруть участь в обміні заліза, але є також мітохондріальними переносниками серину, ключового субстрату одновуглецевого метаболізму.

Переносники нейтральних амінокислот людини (*human neutral amino acid transportr – ASCT*) сімейства SLC1 (ASCT1/SLC1A4, ASCT2/SLC1A5) імпортують у мітоматрикс серин та глутамат відповідно.

Порушення метаболізму амінокислот асоційовані як із ПМЦ, так і з захворюваннями, перебіг яких супроводжується розвитком вторинної мітохондріальної дисфункції. Крім підвищення концентрації аланіну в сироватці крові, стандартного біомаркера мітохондріальних захворювань, у хворих на ПМЦ також спостерігається високий рівень вмісту амінокислот з розгалуженим ланцюгом. Дисаміноацидемія – характерна ознака різних ПМЦ і не лише ПМЦ, зумовлених порушеннями транспортування амінокислот. Мутації генів мітохондріальних переносників амінокислот супроводжуються розвитком зазвичай важких форм ПМЦ.

1.1.5.2.4. Переносники мітохондріальних субстратів та метаболітів

Сукупність мітохондріальних субстратів і метаболітів, яка дістала назву «МІТОБолом», включає понад 2 100 субстратів, переміщення яких обслуговують численні неселективні й селективні механізми транслокації протеїнів. Мітохондріальні переносники беруть участь у транспорті нуклеотидів, жирних кислот, ди- та трикарбоксилатів, вітамінів, іонів та інших органічних та неорганічних речовин.

1.1.5.2.4.1. Переносники мітохондріальних субстратів

1.1.5.2.4.1.1. Переносники нуклеотидів

Основними переносниками нуклеотидів через IMM є представники великого сімейства SLC25. Протеїни SLC25 характеризуються тридоменною структурою, що складається з N-термінального регуляторного домену, домену-переносника та C-термінальної амфіпатичної спіралі. Кожен домен складається з двох α -спіралей, з'єднаних петлею–спіраллю–петлею. Непарні трансмембранні спіралі C-термінального регіону містять сигнальний мотив PX[DE]XX[KR], який утворює сольові містки, що утримують протеїн на IMM.

1.1.5.2.4.1.2. Переносники пуринових нуклеотидів та неорганічних фосфатів

Мітохондрії отримують АДФ та неорганічний фосфат (Pi), які необхідні для синтезу АТФ, з цитоплазми клітини (відео: <https://youtu.be/Bq05NRgdFuA>). Переміщення нуклеотидів АДФ і АТФ в мітоматрикс через IMM крист здійснюється за допомогою АДФ/АТФ транслоказ (ADP/ATP translocase – AAC), які також називають «транслокаторами аденінових нуклеотидів» (adenine nucleotide translocator – ANT), а через IBM – за допомогою мітохондріальних фосфатних переносників (мітохондріальних phosphate carrier – APC2), які також називаються мітохондріальними АТФ-Mg²⁺/Pi-транспортерами. Крім того група переносників іонів Pi включає мітохондріальний фосфатний переносник (phosphate carrier – PiC/SLC25A3) і роз'єднувальний білок UCP1/SLC25A7 (рис. 19).

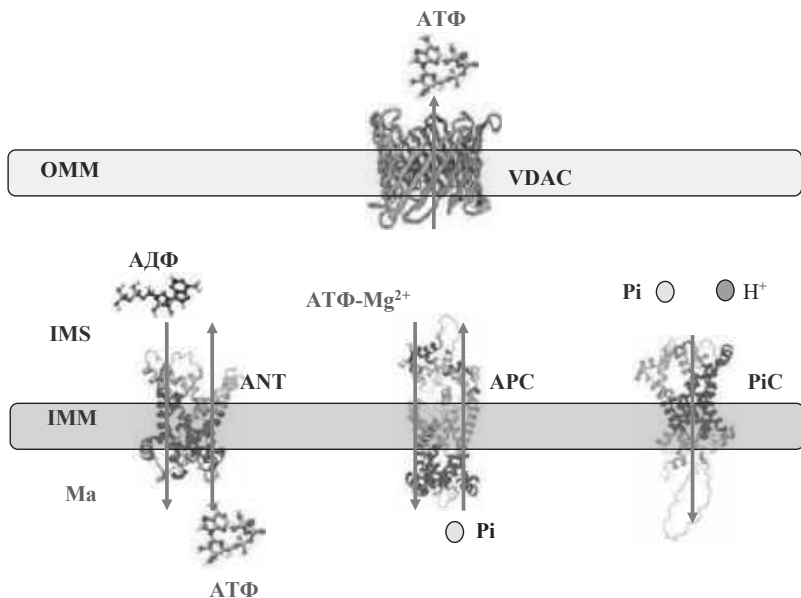


Рис. 19. Транслокація АДФ, АТФ та субстратів, необхідних для синтезу АТФ, в мітоматрикс

Ключові переносники нуклеотидів АДФ та АТФ у мітохондріях представлені транслокаторами ANT. У людини ідентифіковано чотири різні ізоформи ANT: AAC1/SLC25A4, AAC2/SLC25A5, AAC3/SLC25A6 та AAC4/SLC25A31. Переносник AAC1/SLC25A4 переважно експресується у клітинах м'язової тканини та головного мозку; AAC2/SLC25A5 – в проліферуючих клітинах, AAC3/SLC25A6 експресується убіквітарно, а ANT4 експресується селективно у клітинах сім'яників. Транслокатори ANT імпортують АДФ з порожнини крист в мітоматрикс, де АДФ перетворюється в АТФ, і знову синтезовані молекули АТФ експортують у порожнину крист. Таким чином, ANT здійснюють еквімолярний обмін АДФ та АТФ. Вважають, що щодня ізоформи ANT переносять величезну кількість АДФ і АТФ, маса яких приблизно дорівнює масі тіла людини. Транслокатори ANT також переносять дезоксиформи АДФ та АТФ, які необхідні для реплікації мтДНК. Дефіцит забезпечення дезоксиденіну викликає порушення реплікації. Так, мутації гена *SLC25A4* супроводжуються розвитком синдрому виснаження мтДНК.

Мітохондріальні переносники АТФ-Mg²⁺/Pi належать до незвичайних представників сімейства SLC25, які активуються іонами Ca²⁺. Молекули переносників АТФ-Mg²⁺/Pi складаються з N-термінального домену, регульованого кальцієм, якій містить вісім мотивів EF-hand, домену-переносника з типовими шістьма трансмембранними α -спіралями і C-термінального домену амфіпатичної спіралі. Нині ідентифіковано три людські ізоформи переносників АТФ-Mg²⁺/Pi: APC1/SLC25A24, APC2/SLC25A23 та APC3/SLC25A25, що мають тридоменну структуру; та ізоформу APC4/SLC25A41, яка складається з двох доменів (у неї відсутній регуляторний домен). Мітохондріальні транспортери АТФ-Mg²⁺/Pi здійснюють електронейтральне антипортування АТФ-Mg²⁺ та Pi через IBM. Експресія переносника APC1/SLC25A24 характеризується низькою тканинною специфічністю, APC2/SLC25A23 переважно експресується в клітинах головного мозку, APC3/

SLC25A25 – у гепатоцитах, APC4/SLC25A41 – у клітинах головного мозку та яєчок.

Симпортер PiC/SLC25A3 переносить фосфати разом з іонами водню в мітоматрикс. Мітохондріальний PiC транспортує до мітоматриксу натрієву сіль ортофосфорної кислоти (Na_3PO_4), яка необхідна для фосфорилювання АДФ. Протеїн PiC існує у вигляді двох ізоформ (PiCA та PiCB). Більш активна ізоформа PiCA експресується в енергомістких тканинах, таких як: міокард, скелетні м'язи та м'язи діафрагми. Мутації гена *SLC5A3* викликають дефіцит синтезу АТФ у скелетних м'язах.

1.1.5.2.4.1.2. Переносники піримідинових нуклеотидів

У людини ідентифіковано два антипортери піримідинових нуклеотидів (pyrimidine nucleotide carriers – PNC): PNC1/SLC25A33, який транспортує ді- та трифосфати урацилу, тиміну й цитозину; PNC2/SLC25A36, який транспортує моно-, ди- та трифосфати цитозину та урацилу. Ймовірно, переносники PNC1/SLC25A33, PNC2/SLC25A36 беруть участь ще і в імпорті іонів цинку в мітохондрії. Переносник PNC1/SLC25A33 переважно експресується в тканині язика, а PNC2/SLC25A36 у клітинах кори головного мозку, стовбура мозку та шишкоподібної залози.

1.1.5.2.4.1.3. Переносники нікотинамідаденіндинуклеотиду

Внутрішньоклітинний окислювально-відновний потенціал переважно залежить від співвідношення НАДН/НАД⁺, порушення балансу якого призводить до розвитку метаболічних захворювань. Враховуючи, що мітохондрії деяких типів клітин не володіють нікотинамідфосфорибозилтрансферазою (nicotinamide phosphoribosyltransferase – NAMPT), яка перетворює нікотинамідмононуклеотиди, локалізовані в цитоплазмі, в НАД⁺, особливу роль у підтриманні співвідношення НАД⁺/НАДН відіграє мітохондріальний транспортер НАД⁺ ссавців (mitochondrial carrier triple repeat 1 – MCART1/SLC25A51) (відео: <https://youtu>.

be/-v9nGBvuZms). Експресія MCART1/SLC25A51 характеризується убіквітарним характером і не залежить від типу клітин. Транспорт MCART1/SLC25A51 імпортує НАД^+ у мітоматрикс. Співвідношення вмісту $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ у мітоматриксі регулюється малат-аспартатним шатлом (malate-aspartate shuttle – MAS) (рис. 20; відео: <https://youtu.be/YiqJiGcN0RA>).

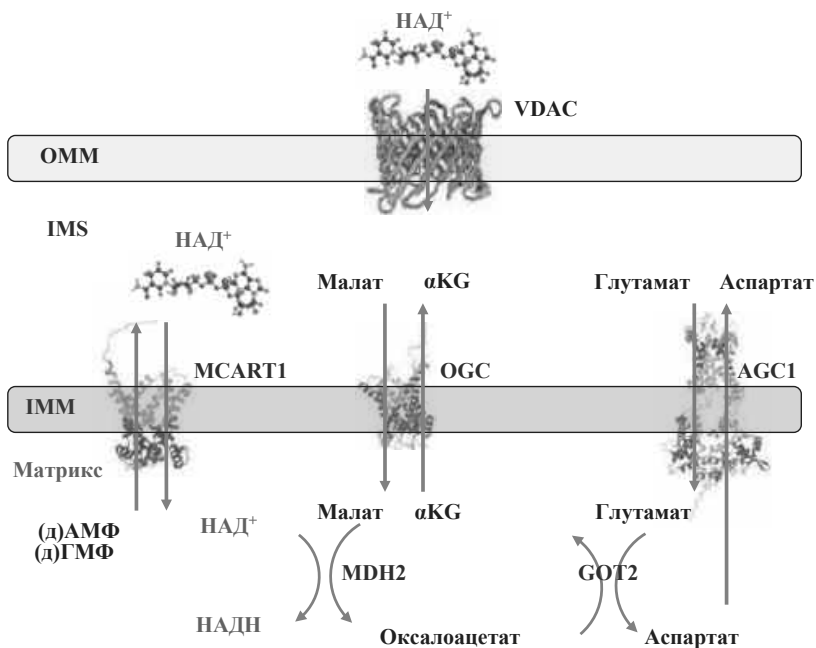


Рис. 20. Транслокація НАД^+ через IMM та підтримка балансу $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ в мітоматриксі

Шатл MAS (цикл Борста) складається з двох пар ферментів та пари мітохондріальних переносників (відео: <https://youtu.be/YiqJiGcN0RA>). Ферменти шатла MAS представлені глутамат-оксалоацетат-трансаміазами 1, 2 (glutamic-oxaloacetic transaminase – GOT) та малатдегідрогеназами 1, 2 (malate dehydrogenase – MDH); а мітохондріальні переносники – транспортером амінокислот AGC1/SCL25A12 та переносником оксодикарбокси-

лату (oxodicarboxylate carrier – OGC/SLC25A11). Цитоплазматична малатдегідрогеназа MDH1 відновлює оксалоацетат до малату (яблучної кислоти), одночасно окислюючи НАДН до НАД⁺. Потім малат за допомогою переносника OGC надходить у мітома-трикс, де мітохондріальна малатдегідрогеназа MDH2 здійснює зворотну реакцію, відновлюючи НАД⁺ до НАДН. Трансаміназа GOT2 переносить аміногрупу від глутамату до оксалоацетату (щавлевооцтової кислоти), замінюючи аміногрупу глутамату карбонільною групою і перетворюючи глутамат і оксалоацетат в аспартат і α -кетоглутарат/2-оксоглутарат (α -ketoglutarate – α KG) відповідно. Оксалоацетат конвертується в α KG, який експортується з мітоматриксу переносником OGC, а глутамат конверсується в аспартат, який експортується з мітоматриксу транспортером AGC1/SLC25A12.

1.1.5.2.4.1.1. Переносники субстратів циклу трикарбонових кислот

У забезпеченні субстратами циклу трикарбонових кислот (ЦТК) беруть участь мітохондріальний піруватний переносник MPC, переносники малату, ацил-КоА та КоА.

1.1.5.2.4.1.1.1. Переносник пірувату

Мітохондріальний піруватний переносник MPC є гетеродимером, утвореним паралогами MPC1 і MPC2, які належать до сімейства SLC54. Метаболізм мітохондріального пірувату контролюється MPC, піруватдегідрогеназою (pyruvate dehydrogenase – PDH) та піруваткарбоксилазою (pyruvate carboxylase – PC). Після перенесення за допомогою MPC до мітоматриксу піруват або карбоксилюється PC з утворенням оксалоацетату, або декарбоксилюється за допомогою комплексу PDH з утворенням ацетил-КоА (рис. 21).

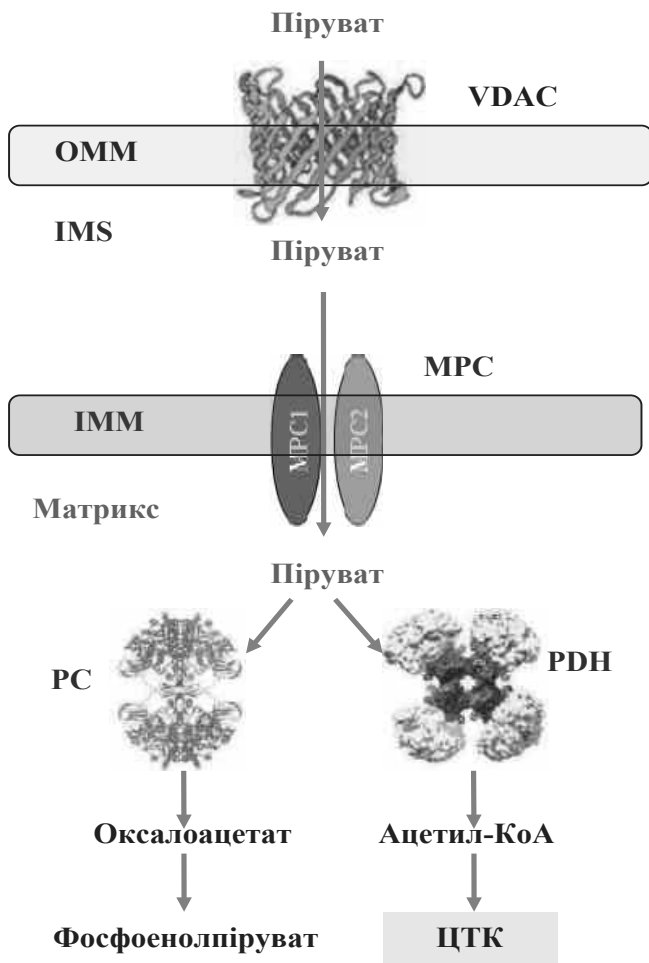


Рис. 21. Переносник пірувату через IMM

Ацетил-КоА утилізується у ЦТК з утворенням НАДН та ФАДН₂, енергія яких надалі використовуються при синтезі АТФ. Оксалоацетат може бути використаний у глікогеногенезі та ліпогенезі. Так, оксалоацетат експортується в цитоплазму клітини, де і перетворюється на фосфоенолпіруват, який використовується

при синтезі глюкози в глюконеогенних тканинах, таких як: печінка, нирки та кишечник; та жирних кислот в адипоцитах.

1.1.5.2.4.1.1.2. Переносник ацил-КоА

Функціонування мітохондрій та пероксисом забезпечує утилізацію жирних кислот. В утилізації жирних кислот бере участь карнітиновий шатл (відео: https://youtu.be/C-k_Ehv0jbs), який складається з карнітин-пальмітоїл-трансферази (carnitine palmitoyl transferase 1 – CPT1), карнітин-ацилкарнітин-транслокази (carnitine-acylcarnitine translocase – CACT/SLC25A20) та карнітин-пальмітоїл-трансферази 2 (carnitine palmitoyl transferase 2 – CPT2).

Максимальний рівень експресії представників карнітинового шатлу реєструється в гепатоцитах. Спочатку жирні кислоти окислюються в пероксисомах до ацил-КоА. Надалі ацил-КоА за допомогою трансферази CPT1 конденсуються з карнітином, утворюючи ацилкарнітини, які в обмін на вільний карнітин транспортуються в мітоматрикс транслоказою CACT/SLC25A20. Переміщені ацилкарнітини перетворюються трансферазою CPT2 назад в ацил-КоА і вільний карнітин. Ацил-КоА піддається β -окисленню з утворенням ацетил-КоА, який надходить до ЦТК. Вільний карнітин за допомогою CACT/SLC25A20 транспортується до IMS (рис. 22).

Мутації гена *CACT* викликають розвиток аутосомно-рецесивного захворювання, яке характеризується тяжким неонатальним початком з кардіоміопатією або легшим фенотипом з гіпоглікемією.

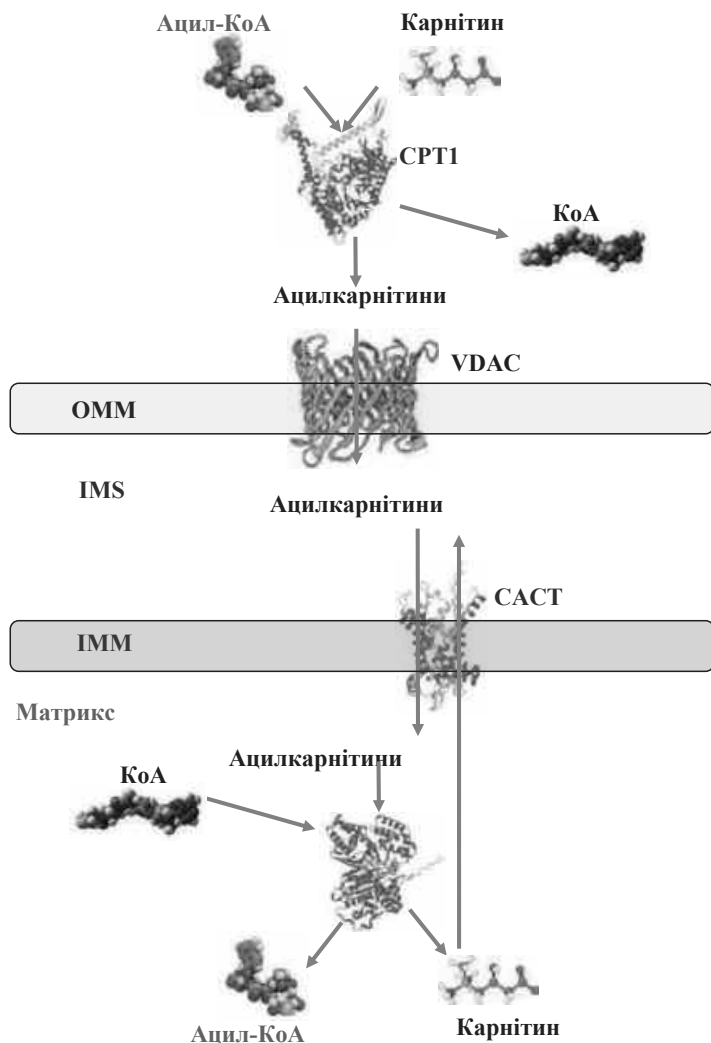


Рис. 22. Переносник ацил-КоА через IMM

1.1.5.2.4.1.1.3. Переносники КоА

Коензим А являє собою убіквітарний кофактор, який, беручи участь у різноманітних метаболічних реакціях, виступає як носій ацильної та карбонільної груп. Мітохондрія є клітинною органелою, яка характеризується найвищим вмістом КоА, його концентрація в мітохондрії коливається в межах від 2,2 до 5 ммоль. Коензим А синтезується в цитоплазмі клітини з вітаміну В5 або пантотенової кислоти. Спочатку з пантотенової кислоти утворюється 4'-фосфопантотенат, який послідовно перетворюється на 4'-фосфо-N-пантотеноїлцистеїн, 4'-фосфопантетеїн (4'-phosphopantetheine – PPanSH), 30-дефосфо-КоА (30-dephospho-CoA – dpCoA) і на завершення реакції утворюється Ко А. Попередники КоА транспортуються через IMM трьома селективними переносниками: SLC25A42, SLC25A16 та неідентифікованим транслокатором. Переносник SLC25A42 виявлений на мітохондріях гепатоцитів, а SLC25A16 – на мітохондріях різних типів клітин. Транслокацію PPanSH у мітохондрії здійснює невизначений до цього часу молекулярний переносник. Перенесення dpCoA і КоА до мітоматриксу виконує переносник SLC25A42 в обмін на адеинозін нуклеотиди або аденозін-3',5'-дифосфат. Переносник SLC25A16 експортує надлишок dpCoA з мітоматриксу (рис. 23).

У мітоматриксі КоА використовується в утворенні ацил-КоА або розщеплюється гідролазою Nudix 8 (Nudt8) на 4'-фосфопантетеїн та аденозін-3',5'-дифосфат. Мутації гена *SLC25A42*, які порушують імпорт КоА в мітоматрикс, призводять до розвитку мітохондріальної енцефаломіопатії.

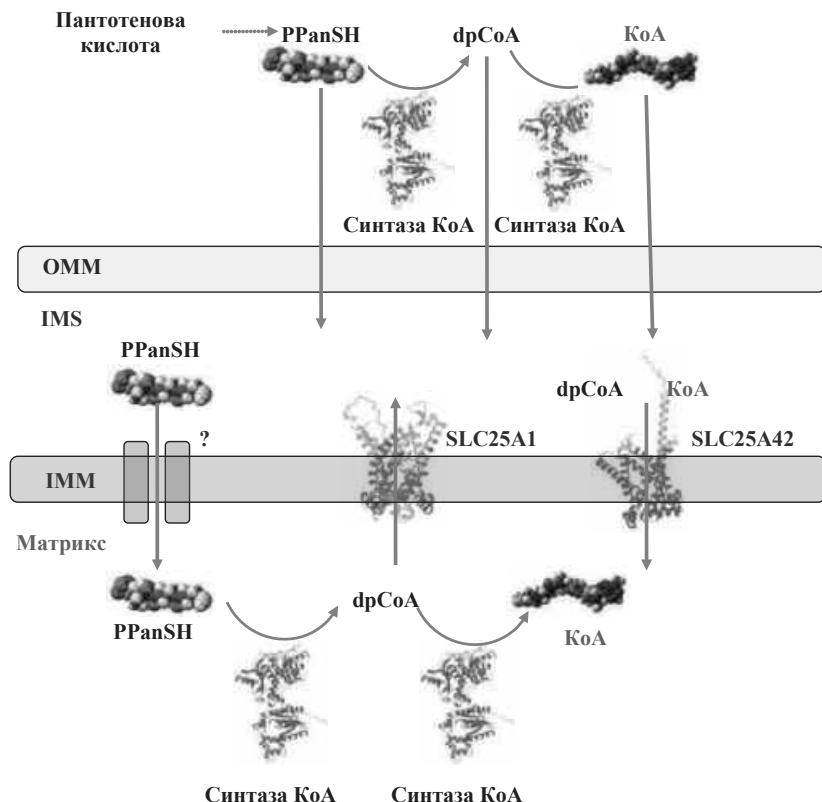


Рис. 23. Переносники CoA і його попередників через IMM

1.1.5.2.4.2. Переносники проміжних метаболітів циклу трикарбонових кислот

1.1.5.2.4.2.1. Переносники малату та цитрату

Переносники проміжних метаболітів циклу трикарбонових кислот опосередковують обмін цитрату, малату та інших метаболітів між мітоматриком та цитоплазмою клітини, координуючи активність екстра- та внутрішньомітохондріальних реакцій. Мітохондріальні переносники, що беруть участь у транспорті цитрату, малату та сукцинату представлені: цитратним/ізоци-

тратним переносником (citrate/isocitrate carrier – CIC/SLC25A1); дикарбоксилатним транспортним протеїном (dicarboxylate carrier – DIC/SLC25A10); та оксодикарбоксилатним переносником (oxodicarboxylate carrier – OGC/SLC25A11) (рис. 24).

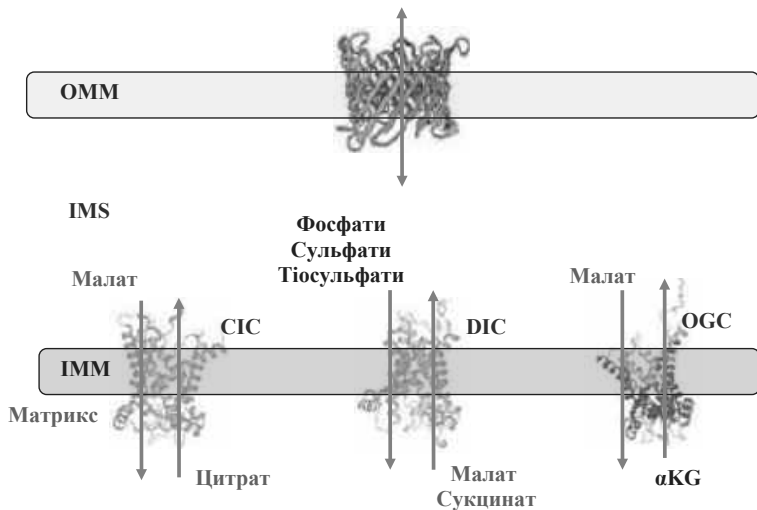


Рис. 24. Переносники цитрату, малату та сукцинату через IMM

Мітохондріальний CIC/SLC25A1, також відомий як білок-переносник цитрату (citrate transporter protein – CTP), є єдиним мітохондріальним антипортером у людини, який забезпечує експорт цитрату або ізоцитрату з мітохондрій до цитоплазми клітини в обмін на малат. Переносник CIC/SLC25A1 експресується переважно в гепатоцитах. Цитрат синтезується в мітоматриксі з ацетил-CoA та оксалоацетату за допомогою цитратсинтази (citrate synthase – CS). За умови високого рівня концентрації АТФ і НАДН, які пригнічують активність ферментів циклу Кребса, цитрат транслокується переносником CIC/SLC25A1 через IMM в IMS і надалі виводиться з мітохондрії. У цитоплазмі клітини цитрат розщеплюється АТФ-цитратліазою на ацетил-КоА та оксалоацетат, ацетил-КоА спрямовується на синтез жирних

кислот або холестерину. Також цитрат регулює активність ферментів, що беруть участь у гліколізі, ліпогенезі та глюконеогенезі. Оксалоацетат дегідрогеназою MDH1 відновлюється до малату, який використовується переносником CIC/SLC25A1 для обміну на мітохондріальний цитрат.

Основним експортером малату та сукцинату з мітохондрії вважається переносник DIC/SLC25A10, який експресується у клітинах печінки, нирках, серці, головному мозку, легенях та підшлунковій залозі. Поставляючи малат та сукцинат у цитоплазму клітини в обмін на фосфати, сульфати та тіосульфати, переносник DIC/SLC25A10 забезпечує цими необхідними субстратами глюконеогенез, синтез сечовини та метаболізм сірки. Цікавим є те, що DIC/SLC25A10 та OGC/SLC25A11 імпортують у мітоматрикс відновлену форму глутатіону, посилюючи захист мітохондрій від дії оксидантів.

1.1.5.2.5. Система транспорту іонів через IMM

На IMM розташовуються численні селективні та неселективні аніонні та катіонні канали, що регулюють стан іоному мітоматриксу.

1.1.5.2.5.1. Система транспорту катіонів IMM

1.1.5.2.5.1.1. Канали та переносники калію

Мітохондрії є органелами, для функціонування яких необхідний високий рівень концентрації іонів калію (K^+) у мітоматриксі. Продемонстровано, що концентрація K^+ у мітоматриксі коливається на рівні 150–180 ммоль, при тому що внутрішньоклітинна концентрація K^+ у середньому становить близько 140 ммоль. Завдяки високому рівню концентрації K^+ у мітоматриксі підтримується необхідний об'єм води. Вважають, що транслокація іонів K^+ через OMM здійснюється каналами VDAC. Імпорт іонів K^+ в мітоматрикс забезпечується кількома переносниками, в той час як експорт іонів K^+ з мітоматриксу забезпечується єдиним K^+/H^+ -антипортером, який також відомий як K^+/H^+ -обмінник (K^+/H^+ -exchanger – KHE) (рис. 25).

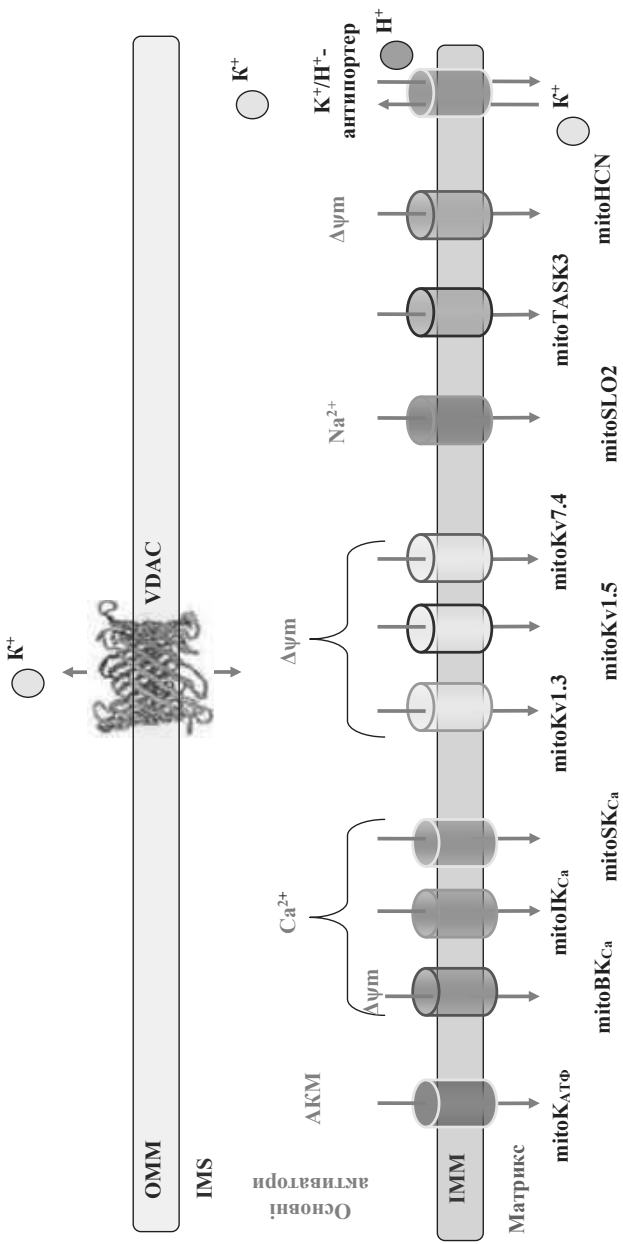


Рис. 25. Калієві канали IMM

Загалом баланс між притоком (інфлюксом) іонів K^+ в мітома-трикс і відтоком (ефлюксом) іонів K^+ з мітоматриксу обумовлює підтримку оптимального обсягу мітохондрій, архітектури крист та розмірів IMS. Порушення функціонування калієвих каналів імпорту призводить до зниження вмісту іонів K^+ у мітоматриксі, яке індукує підвищення мембранного потенціалу ($\Delta\psi_m$) IMM, викликаючи її реполяризацію, та призводить до пригнічення продукції АТФ. Підвищення рівня концентрації K^+ у мітоматриксі індукує зниження $\Delta\psi_m$ IMM, викликаючи деполяризацію, збільшення споживання кисню та супроводжується інфлюксом аніонів та молекул води, що призводить до набухання мітохондрії. Показано, що активація мітохондріальних каналів супроводжується вира-женим цитопротекторним ефектом. Вважають, що активація мітохондріальних K^+ -каналів, попереджаючи відкриття пори mPTP, захищає клітини як від некротичної, так і апоптотичної загибелі під час гіпоксичних станів, зокрема таких як інфаркт міокарда або ішемічний інсульт головного мозку.

1.1.5.2.5.1.1.1. Механізми імпорту калію

На IMM розміщуються різноманітні K^+ -канали, які належать різним структурно-функціональним групам. Розрізняють кілька груп мітохондріальних K^+ -каналів: 1) АТФ-регульовані калієві канали (K_{ATP}); 2) кальцій-активовані калієві канали (K_{Ca}); 3) натрій-активовані калієві канали; 4) потенціалзалежні калієві канали (K_v); 5) калієві канали з двофазними доменами (K_{2P}); 6) циклічний нуклеотидний канал, що активується гіперполяризацією (HCN). Для різних типів клітин притаманний свій спектр мітохондріальних каналів, що імпортують іони K^+ . Так, у мітохондріях кардіоміоцитів присутні п'ять різних K^+ -каналів, у мітохондріях фібробластів шкіри – два типи K^+ -каналів, а в мітохондріях кератиноцитів – лише один K^+ -канал – мітоTASK3. Найчастіше IMM мітохондрій асоційована з АТФ-регульованими, кальцій-активованими та потенціалзалежними калієвими каналами, такими як $mitoK_{ATP}$, $mitoBK_{Ca}$ та $mitoKv1.3$ відповідно (табл. 17).

Таблиця 17

Мітохондріальні калієві канали

Калієві канали	Ген	Характеристика	Органи та тканини з високою експресією переносника
АТФ-регульований калієвий канал			
mitoK _{АТФ}	KCNJ1, CCDC51	Мітохондріальний АТФ-регульований калієвий канал	Нирки
Кальцій-активовані калієві канали			
mitoBK _{Ca}	KCNMA1	Мітохондріальний кальцій-активованій калієвий канал з великою провідністю	Ендомерій
mitoIK _{Ca}	KCNM4	Мітохондріальний кальцій-активованій калієвий канал з проміжною провідністю	Спинні залози
mitoSK _{Ca}	KCNM1	Мітохондріальний кальцій-активованій калієвий канал з малою провідністю	Головний мозок
	KCNM2		Наднирники, печінка
	KCNM3		Головний мозок
Натрій-активованій калієвий канал			
mitoSL02	KCNT2	Мітохондріальний натрій-активованій калієвий канал	Яєчники
Потенціалзалежні калієві канали			
mitoKv1.3	KCNA3	Мітохондріальний 1.3 потенціалзалежний калієвий канал	Кишечник, легені, лімфоїдна тканина
mitoKv1.5	KCNA5	Мітохондріальний 1.5 потенціалзалежний калієвий канал	Судинне сплетіння, міокард
mitoKv7.4	KCNQ4	Мітохондріальний 7.4 потенціалзалежний калієвий канал	Кишечник
Калієвий канал з двупоровими доменами			
mitoTASK3	KCNK9	Кислотно-чутливий калієвий канал тандемного порового домену типу 3	Головний мозок
Циклічний нуклеотидний калієвий канал			
mitoHCN	HCN1 HCN2 HCN3 HCN4	Мітохондріальний циклічний нуклеотидний канал, активований гіпополяризацією	Сітківка Головний мозок Головний мозок, печінка Міокард, яєчка

1.1.5.2.5.1.1.1. АТФ-регульований калієвий канал

АТФ-регульовані K^+ -канали $\text{mitoK}_{\text{АТФ}}$ присутні на мітохондріях кардіоміоцитів, нейронів головного мозку, міоцитів скелетних м'язів, клітин нирок, β -клітин підшлункової залози, Т-лімфоцитів і фібробластів шкіри. Вважають, що основними пороутворювальними субодинамиками каналу $\text{mitoK}_{\text{АТФ}}$ є білок 1 субсімейства J калієвих каналів внутрішнього випрямлення (potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 1 – KCNJ1) або протеїн 51, що містить спіральний домен (coiled-coil domain containing 51 – CCDC51). При достатньому вмісті АТФ канал $\text{mitoK}_{\text{АТФ}}$ зв'язуючись з молекулою АТФ, перебуває в закритому стані. Гідроліз АТФ, який відбувається з обов'язковою присутністю іонів магнію (Mg^{2+}), викликає відкриття каналу. Таким чином, зниження рівня вмісту АТФ викликає відкриття каналу $\text{mitoK}_{\text{АТФ}}$ і як наслідок приплив іонів K^+ у мітоматрикс, що спричиняє гіперполяризацію IMM, набухання мітохондрій та посилення продукції АТФ. Крім дефіциту АТФ, сигналом, що активує канал $\text{mitoK}_{\text{АТФ}}$, є генерація АКМ та сірководню (H_2S). Підвищений рівень генерації АКМ активує протеїнкіназу С (protein kinase C – PKC), яка індукує канал $\text{mitoK}_{\text{АТФ}}$. Сірководень підвищує активність каналу $\text{mitoK}_{\text{АТФ}}$ за рахунок S-сульфгідратації цистеїнового залишку молекули KCNJ1, що, ймовірно, перешкоджає зв'язуванню молекули АТФ з каналом $\text{mitoK}_{\text{АТФ}}$. Вважають, що канал $\text{mitoK}_{\text{АТФ}}$ може виступати як механізм, що визначає необхідний рівень продукції АТФ залежно від передіснюючої забезпеченості та поточних енерговитрат. Канал $\text{mitoK}_{\text{АТФ}}$ β -клітин підшлункової залози відіграє істотну роль у регуляції активності секреції інсуліну.

1.1.5.2.5.1.1.2. Кальцій-активовані калієві канали

На IMM ідентифіковано три калієві канали, що активуються кальцієм, такі як: $\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$, $\text{mitoIK}_{\text{Ca}}$, $\text{mitoSK}_{\text{Ca}}$, які відрізняються рівнем провідності іонів калію: канал $\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$ характеризується високим (250–300 пікосіменс); канал $\text{mitoIK}_{\text{Ca}}$ – середнім (20–85

пiкосiменс), канал $\text{mitoSK}_{\text{Ca}}$ – низьким (< 20 пiкосiменс) рiвнем провiдностi. Канали цiєї групи високочутливі до фiзiологiчних рiвнiв концентрацiї кальцiю: значення напiвмаксимальної ефективної концентрацiї Ca^{2+} (EC_{50}) для каналiв $\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$ та $\text{mitoIK}_{\text{Ca}}$, $\text{mitoSK}_{\text{Ca}}$ перебувають у мкмольному дiапазонi, 100–400 нмоль та 300–750 нмоль вiдповiдно. Калiєві канали, що активуються кальцiєм, з великою провiдностю ($\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$) присутнi на IMM мiтохондрiй кардiомiоцитiв, мiоцитiв скелетних м'язiв, ендотелiоцитiв, епiтелiоцитiв бронхiального дерева та фiбробластiв шкiри. Канали iз середньою провiдностю ($\text{mitoIK}_{\text{Ca}}$) iдентифiкованi на IMM мiтохондрiй клiтин раку товстої кишкi людини; а канали з малою провiдностю iонiв K^+ ($\text{mitoSK}_{\text{Ca}}$) виявленi на IMM мiтохондрiй кардiомiоцитiв. Основними тригерами цих каналiв є iони кальцiю. Канал $\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$ здiйснює сенсинг iонiв Ca^{2+} безпосередньо завдяки Ca^{2+} -зв'язувальному домену на C-термiнальному регiонi, тодi як $\text{mitoIK}_{\text{Ca}}$ та $\text{mitoSK}_{\text{Ca}}$ взаємодiють з кальцiєм опосередковано – через кальмодулiн.

Канал $\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$ є унiкальним класом iонних каналiв з високою одноканальною провiдностю калiю, який вiдрiзняється вiд iнших каналiв цiєї групи наявностю чутливостi не тiльки до концентрацiї iонiв Ca^{2+} , але й до деполяризацiї IMM. Показано, що вплив навлiь низькомiкромолярних концентрацiй Ca^{2+} викликає вiдкриття каналу $\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$. До активаторiв каналу $\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$ також належать: гем, гемiн та газотрансмитери, такi як: монооксид вуглецю (CO), H_2S та NO . Широкий спектр тригера дозволяє каналу $\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$ iнтегрувати у своїй вiдповiдi сигнали, викликанi внутрiшньоклiтинними подiями i флуктуацiями потенцiалу IMM.

Структурно канал $\text{mitoIK}_{\text{Ca}}$ нагадує канали Kv та $\text{mitoSK}_{\text{Ca}}$, складається з чотирьох порутворювальних субодиниць, кожна з яких перетинає мембрану шiсть разiв. Вважають, що канал $\text{mitoIK}_{\text{Ca}}$ бере участь у регуляцiї апоптотичної загибелi клiтини.

Функцiонування каналу $\text{mitoSK}_{\text{Ca}}$ викликає цитопротекторний ефект. Так, надекспресiя або фармакологiчне збудження каналу

mitoSK_{Ca} супроводжуються зниженням активності комплексу I МДЛ та рівня генерації АКМ, тим самим захищаючи мітохондрії та запобігаючи загибелі клітин.

1.1.5.2.5.1.1.1.3. Натрій-активований калієвий канал

Натрій-залежний калієвий канал mitoSLO2 (mitochondrial sodium-activated potassium channel) має високу провідність іонів калію (60–180 пікосіменс) і розташовується на IMM мітохондрій, переважно кардіоміоцитів. Основним тригером, що активує канал mitoSLO2, є збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів Na⁺. Функціональний натрій-залежний калієвий канал є гомотетрамером пороутворювальних субодиниць KCNT2. Продемонстровано, що саме канал mitoSLO2 відповідає за ішемічне прекодиціювання при повторюваних епізодах гіпоксії міокарда.

1.1.5.2.5.1.1.1.4. Потенціалзалежні калієві канали

Потенціалзалежні K⁺-канали є найбільшим сімейством з 12 сімейств калієвих каналів людини (відео: <https://youtu.be/7Zs8y9yr3ek>). На IMM мітохондрій розташовуються три типи потенціалзалежних K⁺-каналів: mitoKv1.3, mitoKv1.5, mitoKv7.4. Мітохондріальні потенціалзалежні K⁺-канали за фізіологічних умов перебувають у відкритому стані, зниження Δψ_m IMM призводить до закриття цих каналів.

Канал mitoKv1.3 вважається ключовим компонентом системи транспортування іонів калію. Він ідентифікований на мітохондріях Т-лімфоцитів, макрофагів, нейронів гіпокампа і бере участь у регуляції обсягу мітоматриксу, генерації АКМ та передачі окислювально-відновних сигналів. Відкриття каналу mitoKv1.3 асоційовано з негативним мітохондріальним потенціалом спокою (–180 мВ). Показано, що пригнічення каналів mitoKv1.3 викликає різке збільшення генерації супероксидного аніон-радикала (O₂^{•-}) та вивільнення цитохрому с, який ініціює розвиток апоптозу клітини. Цікаво, що фармакологічне пригнічення активності каналу mitoKv1.3 викликає апоптоз пухлинних клітин.

Канали mitoKv1.5 та mitoKv7.4 переважно локалізуються на мітохондріях кардіоміоцитів та гладком'язових клітин судин. Активація каналу mitoKv1.5 опосередкована не лише зниженням $\Delta\psi_m$ (-20 мВ), а й впливом аніон-радикала $O_2^{\cdot-}$. Супероксидний аніон-радикал під впливом SOD2 перетворюється на перекис водню (H_2O_2), який активує фактор 1α , що індукується гіпоксією (hypoxia-inducible factor 1-alpha – HIF-1 α). Зі свого боку фактор HIF-1 α індукує транскрипцію гена *KCNA5*. Активація каналів mitoKv1.5 та mitoKv7.4 спричиняє деполяризацію мітохондріальної мембрани, зменшення поглинання мітохондріями іонів Ca^{2+} . Прекондиціювання тканин з використанням активаторів каналів mitoKv1.5 та mitoKv7.4 супроводжується кардіопротекторним ефектом.

1.1.5.2.5.1.1.5. Калієвий канал з двопоровими доменами

Двопоровий кислотно-чутливий калієвий канал 3, пов'язаний з Twik (Twik-related Acid-Sensitive K channel-3/potassium two pore domain channel subfamily K member 9 – TASK3/KCNK9) належить до сімейства тандемних Р-доменних K^+ -каналів і характеризується наявністю двох пороутворювальних доменів (відео: https://youtu.be/ZnoEzZhk_JE). Канал mitoTASK3 локалізується на IMM мітохондрій кератиноцитів та клітин клубочкової зони. Функціональний стан каналу mitoTASK3 регулюється рівнем забезпечення киснем і залежить від $\Delta\psi_m$ IMM. Інгібування активності каналу mitoTASK3 пригнічує продукцію клітинного АТФ, посилює генерацію АКМ, спричиняє деполяризацію мембрани мітохондрій та апоптоз клітини.

1.1.5.2.5.1.1.6. Циклічний нуклеотидний калієвий канал

Циклічний нуклеотидний калієвий канал mitoHCN ідентифікований на мембранах мітохондрій кардіоміоцитів та клітин ембріональних нирок людини. Канал mitoHCN реагує на гіперполяризацію IMM та забезпечує можливість переміщення іонів K^+ та Na^+ у мітоматрикс.

Різноманітність калієвих каналів, активність яких модулюються різними фізіологічно стимулами, дозволяє здійснювати тонке регулювання різних функцій мітохондрій залежно від численних внутрішніх потреб та зовнішніх умов.

1.1.5.2.5.1.1.2. Механізми експорту калію

Калій експортується з мітоматриксу за рахунок функціонування H^+/K^+ -антипортера KHE, молекулярна ідентичність якого ще обговорюється. Вважають, що основним структурним компонентом KHE є протеїн лейцинової блискавки / трансмембранний білок 1, що містить домен EF-руки (leucine zipper/EF-hand-containing transmembrane protein 1 – LETM1), який являє собою білок, інтегрований в IMM і бере участь в обміні іонів кальцію. Фізіологічна активність KHE пригнічується підвищенням рівня внутрішньомітохондріальної концентрації Mg^{2+} . Вважають, що імпортування іонів K^+ у мітоматрикс призводить до збільшення припливу води до мітоматриксу та зниження концентрації магнію, яке індукує KHE. Дефекти мітохондріального KHE супроводжуються надмірним накопиченням іонів K^+ у мітоматриксі, що може спричинити фрагментацію органели.

1.1.5.2.5.1.1.2. Переносники натрію

Іони натрію (Na^+) відіграють надзвичайну роль у життєдіяльності мітохондрій. Вважають, що в активованих мітохондріях, що синтезують АТФ, рівень рН в мітоматриксі, вміст якого залужується за рахунок перекачування протонів у порожнину крист, регулюється концентрацією іонів Na^+ . Так, рівень концентрації натрію в мітоматриксі активованих мітохондрій приблизно у 8 разів нижче, ніж у цитоплазмі клітини. Мітохондріальна концентрація натрію регулюється зміною балансу активності припливу та відтоку його іонів. Основними механізмами припливу іонів Na^+ в мітоматрикс є обмінники Na^+/Ca^{2+} : mtNCLX/SLC8B1 та mtNCX/SLC8A1 (див. 1.1.5.2.6.1.3.), а відтоку – мітохондріальний Na^+/Ca^{2+} обмінник (Na^+/Ca^{2+} SLC9A1) (рис. 26).

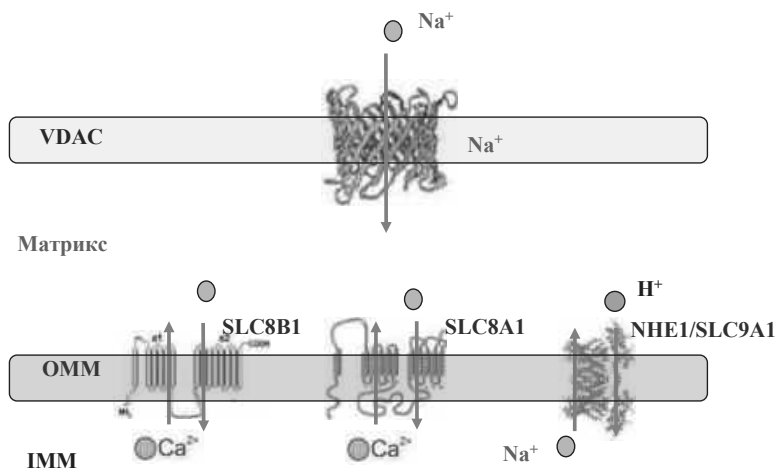


Рис. 26. Переносники натрію через IMM

Мітохондріальний обмінник NHE1 належить до сімейства Na^+/H^+ -обмінників сімейства SLC9A, яке включає 10 протеїнів SLC9A1–10. Обмінники NHE1–NHE6 (SLC9A1–6) локалізуються в цитоплазматичній мембрані або рециркулюючих ендосомах, NHE7–NHE9 (SLC9A7–9) – у цитоплазмі клітини, NHE10 (SLC9A10) – на цитолемі остеокластів. Димери протеїну NHE1/SLC9A1 також розташовуються на IMM мітохондрій, переважно у клітинах тканин слинної залози, шлунка, міокарда. Протеїн NHE1/SLC9A1 складається з N-термінального, мембранозв'язаного та довгого C-термінального доменів, причому як N-, так і C-термінальні домени розташовуються за межами мембрани. Мембранозв'язаний домен містить 12 трансмембранних регіонів та алостеричний сенсорний сайт іонів водню (протонів, H^+), який визначає виняткову чутливість обмінника до екстрамітоматричного рівня концентрації іонів H^+ . Обмінник NHE1/SLC9A1 електронейтрально обмінює один іон H^+ один внутрішньоматриксний іон Na^+ , тим самим регулюючи рівень pH вмісту мітоміриксу. Вважають, що обмінник NHE1 є основним молекулярним механіз-

мом, який здійснює підлудження, запобігаючи руйнівним ефектам надмірного закислення внутрішнього середовища мітохондрії.

1.1.5.2.5.1.3. Система транспорту кальцію

Мітохондрії та ER відіграють центральну роль у регуляції внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу. Ключовою характеристикою кальцієвого гомеостазу є значний рівень градієнта концентрацій іонів Ca^{2+} в інтра- та екстрацелюлярних компартментах. Так, фізіологічний рівень концентрації Ca^{2+} у позаклітинному просторі варіює в діапазоні від 2,1 до 2,6 ммоль, що приблизно у 20 000 разів вище ніж у внутрішньоклітинному просторі, де рівень його концентрації становить близько 100 нмоль. Вважають, що градієнт інтра- та екстрацелюлярної концентрації кальцію дозволяє мінімальним змінам вмісту іонів Ca^{2+} у цитоплазматичному просторі клітини модулювати активність клітинних процесів, таких як: транскрипція генів, фосфорилювання протеїнів, секреція біологічно активних речовин, проліферація, диференціювання, загибель клітин, нейротрансмісія, скорочення міоцитів. Мітохондрії, секвеструючи або вивільняючи іони кальцію, забезпечують ультратонку регуляцію рівня внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Концентрація іонів Ca^{2+} в IMS приблизно дорівнює їхній внутрішньоклітинній концентрації, а внутрішньоматриксний рівень концентрації іонів Ca^{2+} коливається в межах 0,1–1 мкмоль. Усередині мітоматриксу вільний кальцій буферизується за рахунок його включення в кальцій-фосфатні комплекси, такі як трикальційфосфат $(\text{Ca}_3\text{PO}_4)_2$ та гідроортофосфат кальцію (CaHPO_4) . Рівень внутрішньоклітинної концентрації кальцію визначає розподіл мітохондрій та активність мітофагії. Так, високі рівні концентрації Ca^{2+} ініціюють механізми мітофагії та активують кальціневрин, який сприяє рекрутуванню на мітохондрії ГТФази, подібної до динаміну 1 (dynamin 1 like – DNM1L), що зумовлює поділ мітохондрій. Внутрішньомітохондріальна концентрація Ca^{2+} відіграє ключову роль у регуляції продукції АТФ, оскільки іони Ca^{2+} активують як дегідрогенази (піруватдегід-

рогеназу, ізоцитратдегідрогеназу та α -кетоглутаратдегідрогеназу) циклу трикарбонових кислот, так і АТФ-синтазу F_1F_0 . Надлишок мітохондріального Ca^{2+} може призвести до роз'єднання окисного фосфорилування та спричинити апоптотичну загибель клітини. Мітохондрії, забезпечуючи швидке захоплення мітоматрикс іонів Ca^{2+} як вторинного месенджера, регулюють активність численних цитоплазматичних Ca^{2+} -асоційованих сигнальних шляхів (відео: https://youtu.be/wPUkcARO_sg).

Транслокація іонів Ca^{2+} з позаклітинного середовища в мітохондрію переважно опосередкована каналом VDAC зовнішньої мембрани мітохондрії. Оптимальний рівень концентрації Ca^{2+} у мітоматриксі підтримується каналами IMM, що відповідають за інфлюкс у мітоматрикс та ефлюкс із мітоматриксу іонів Ca^{2+} . Транслокація іонів Ca^{2+} у мітоматрикс здійснюється уніпортером кальцію (mitochondrial calcium uniporter – mtCU); каналом режиму швидкого поглинання Ca^{2+} (Rapid mode of Ca^{2+} uptake – mtRaM); мітохондріальним ріанодиновим рецептором (ryanodine receptor 2 – mtRyR2) і мітохондріальним H^+/Ca^{2+} -антипортером mtLETM1; тоді як ефлюкс іонів Ca^{2+} з мітоматриксу обумовлений функціонуванням $Na^+/Ca^{2+}/Li^+$ -обмінника (sodium-calcium-lithium-exchanger ($Na^+/Ca^{2+}/Li^+$ exchanger) / solute carrier family 8 member B1 – mtNCLX/SLC8B1), Na^+/Ca^{2+} -обмінника (sodium-calcium exchanger (Na^+/Ca^{2+} exchanger) / solute carrier family 8 member A1 – mtNCX/SLC8A1) та пори mPTP (рис. 27).

За фізіологічних умов основними каналами, що підтримують стабільний рівень концентрації іонів Ca^{2+} у мітоматриксі, є уніпортер mtCU та обмінник mtNCLX/SLC8B1.

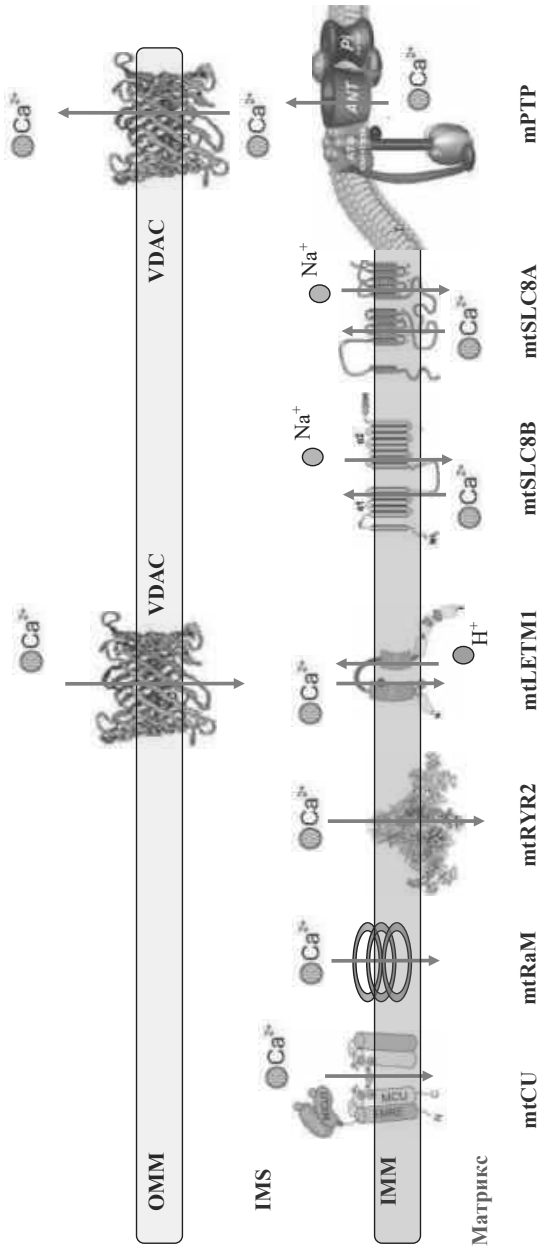


Рис. 27. Переносники кальцію через IMM і канал mPTP

1.1.5.2.5.1.3.1. Механізми імпорту кальцію

Імпорт іонів Ca^{2+} у мітоматрикс може здійснюватися у двох режимах: повільному режимі за допомогою уніпортера mtCU або у швидкому режимі поглинання за допомогою каналу mtRaM та ріанодинового рецептора mtRyR2. Повільне поглинання мітохондрією іонів Ca^{2+} через уніпортер mtCU інгібується іонами Mg^{2+} , а швидке поглинання іонів Ca^{2+} не чутливе до впливу магнію.

1.1.5.2.5.1.3.1.1. Уніпортер mtCU

Мітохондріальний уніпортер mtCU є домінуючим механізмом транспорту іонів Ca^{2+} з IMS в мітоматрикс, який функціонує виключно в умовах високої концентрації кальцію (>10 мкМ) в IMS, як правило, в мікродоменах поблизу каналів вивільнення Ca^{2+} з ER. Основними компонентами мультипротеїнового комплексу уніпортера mtCU є пороутворювальні субодиниці MCU (mitochondrial calcium uniporter – MCU), однопрохідний мембранний білок 1 із хвостом, насиченим аспартатом (single-pass membrane protein with aspartate rich tail 1 – SMDT1/EMRE), мітохондріальний кальцієвий уніпортерний регулятор 1 (mitochondrial calcium uniporter regulator 1 – MCUR1) і три мембранних протеїнових воротарів каналу (mitochondrial calcium uptake 1, 2, 3 – MICU1, MICU2, MICU3) (рис. 28).

Мономер MCU складається з 351 амінокислотного залишку. Структурний аналіз молекули MCU показав, що її N-, так і C-термінальні регіони звернені до мітохондріального матрикса, і що протеїн MCU містить два трансмембранні домени, пов'язані висококонсервативною петлею, розташованою в міжмембранному просторі, що містить коротку лінкерну послідовність (домен DIME). Негативно заряджені амінокислотними залишками мотиву «DIME» відіграють критичну роль і важливі в інфлюксі іонів Ca^{2+} . Протеїн MCU інтегрований в IMM, його N- і C-термінальні регіони проникають у мітохондріальний матрикс, а домен DIME звернений у міжмембранний простір. Великий N-термінальний регіон протеїну MCU містить MCU-регульовальну кислотну ділянку

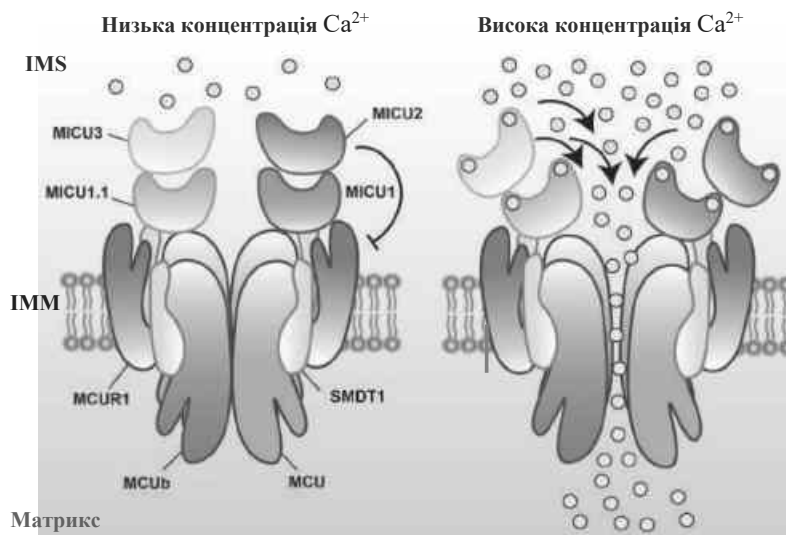


Рис. 28. Мітохондріальний комплекс уніпортера кальцію
[Pallafacchina G та співавт., 2018]

(MCU-regulating acidic patch – MRAP), яка, взаємодіючи з катіонами Ca^{2+} або Mg^{2+} мітоматриксу, інгібує активність уніпортера mtCU. Протеїни MCU за рахунок здатності аутоолігомеризуватися утворюють подовжений тетрамер з центральним каналом, через який можуть переміщатися не тільки іони Ca^{2+} , але і Mg^{2+} іони з IMS в мітоматрикс. Тетрамер MCU виступає над внутрішньою поверхнею IMM на 70 Å. Протеїн SMDT1/EMRE діє як сенсор іонів Ca^{2+} та забезпечує фізичне з'єднання MCU з приватниками уніпортера mtCU – білками MICU1 та MICU2, які регулюють надходження іонів Ca^{2+} та Mn^{2+} у пору. Результат регуляторного впливу воратарів MICU1 та MICU2 залежить від концентрації іонів Ca^{2+} у IMS. При низькій концентрації кальцію в IMS протеїн MICU1 блокує вхід іонів Ca^{2+} та Mg^{2+} у пору MCU; тоді як при високому рівні концентрації кальцію в IMS протеїн MICU1 зв'язується доменом «F-руки» з іонами Ca^{2+} , що зумовлює зміну його конформації та відкриття входу в канал уніпортера для

іонів Ca^{2+} і Mg^{2+} . Враховуючи те, що сенсорний домен «F-руки» не має сайту зв'язування з іонами Mn^{2+} , протеїн MICU1 реагує лише на зміну концентрації Ca^{2+} . Протеїн-воротар MICU2 також направляє іони Ca^{2+} в канал при високому рівні їх концентрації. На відміну від MICU1 протеїн MICU2 не зв'язується безпосередньо з тетрамером MCU, а передає свій сигнал через взаємодію з MICU1. При низькому рівні концентрації кальцію протеїн MICU2 утворює димери з MICU1 у формі «спина до спини», блокуючи транспортування іонів Ca^{2+} через пору, а при високому рівні концентрації кальцію протеїни MICU2 і MICU1 утворюють димери «віч-на-віч», які не заважають іонам Ca^{2+} проходити через пору уніпортера mtCU. Функція MICU3 залишається невідомою. Компонент MCUR1 є позитивним регулятором комплексу mtCU, оскільки делеція гена *Mcur1* призводить до пригнічення імпорту Ca^{2+} в мітоматрикс. Необхідно наголосити, що експресія генів, посттранскрипційні та посттрансляційні модифікації протеїнів уніпортера mtCU характеризуються тканиноспецифічними особливостями. Вважають, що основною роллю функціонування уніпортера mtCU є регуляція активності циклу трикарбонових кислот та продукції АТФ у мітохондрії в залежності від рівня концентрації кальцію в цитоплазмі клітини.

1.1.5.2.5.1.3.1.2. Канал режиму швидкого поглинання кальцію

Канал режиму швидкого поглинання Ca^{2+} mtRaM здійснює швидку секвестрацію кальцію в компартментах цитоплазми клітини з дуже високим вмістом іонів Ca^{2+} , наприклад поблизу вивільнення іонів Ca^{2+} з ER, де швидкість роботи і потужність уніпортера не дозволяють забезпечити досить швидке зниження концентрації кальцію за рахунок його депонування в мітохондрії. Кінетика каналу mtRaM у сотні разів перевершує класичні можливості уніпортеру mtCU мітохондрій клітин печінки, серця та мозку. Зниження рівня концентрації іонів Ca^{2+} в IMS нижче за порогове значення індукує дисоціацію комплексу mtRaM. Канал

mtRaM може забезпечувати механізм акумуляції іонів Ca^{2+} у мітоматриксі у відповідь на безперервні фізіологічні низькоамплітудні коливання рівня кальцію в цитоплазмі кардіоміоцитів, мотонейронів, опасистих клітин.

Мітохондріальний ріанодиновий рецептор mtRyR2 також є каналом з механізмом швидкого поглинання іонів Ca^{2+} в мітоматрикс. Високий рівень концентрації кальцію в IMS активує, а низький рівень вмісту іонів Ca^{2+} в IMS блокує активність mtRyR2 рецептора. Активація mtRyR2 рецептора супроводжується збудженням калієвих каналів IMM. Одночасний інфлюкс іонів Ca^{2+} та K^+ через IMM сприяє стабілізації енергетичного метаболізму мітохондрій.

1.1.5.2.5.1.3.1.3. $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обмінник

Антипортер $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ або $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обмінник ($\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -exchanger – CHX) є гексамером, який має центральну пору, що утворена мономерами протеїну LETM1. Білок LETM1 складається з С-термінального регіону, на якому розташовані два домени EF-руки; двох трансмембранних доменів та N-термінального регіону, який містить сайт фосфорилування протеїнкінази С. Домени EF-руки опосередковують чутливість до іонів Ca^{2+} . Обмінник CHX здійснює обмін одного іона Ca^{2+} з IMS на два іони H^+ з мітоматриксу. На відміну від уніпортера mCU, який забезпечує масивний приплив Ca^{2+} при високому рівні його концентрації, CHX транспортує іони кальцію в мітоматрикс при низькому рівні концентрації Ca^{2+} (<100 нМ) в IMS. Функціонування мітохондріального CHX асоційовано з регуляцією метаболізму та загибелі клітини. Нокаут гена *Letm1* викликає зміну внутрішньомітохондріального вмісту кальцію, розбирання трьох різних комплексів I, III і IV МДЛ, зниження мембранного потенціалу $\Delta\Psi_m$, набухання мітоматриксу, втрату архітектури крист і фрагментацію мітохондрій. Мутації гена *LETM1* у людини асоційовані з розвитком синдрому Вольфа–Хіршхорна.

1.1.5.2.5.1.3.2. Механізми експорту кальцію

Ключовими експортерами кальцію з мітоматриксу вважають обмінники mtNCLX/SLC8B1 та mtNCX/SLC8A1. Обмінник mtNCLX/SLC8B1 переважно реєструється на мітохондріях клітин надниркових залоз, а mtNCX/SLC8A1 – на мітохондріях кардіоміоцитів. Молекули цих обмінників містять десять трансмембранних спіралей (TM1-TM10), які формують два назад орієнтованих хаби: TM1-TM5 і TM6-TM10. Трансмембранні спіралі TM2, TM3 ($\alpha 1$), TM7 і TM8 ($\alpha 2$) утворюють чотири сайти зв'язування катіонів: S_{ext} , S_{mid} , S_{int} та S_{Ca} . Сайти S_{ext} , S_{int} мають високу селективність зв'язування з одновалентними катіонами, а сайт S_{Ca} – з іонами Ca^{2+} . Обмінник mtNCLX/SLC8B1 транспортує іони Ca^{2+} в обмін на іони Li^+ та Na^+ , а обмінник mtNCX/SLC8A1 експортує іони Ca^{2+} в обмін на іони Na^+ . Обидва обмінники каталізують двоспрямований та реогенний обмін одного іона Ca^{2+} на три іони Na^+ . Фактично обмінники mtNCLX/SLC8B1 та mtNCX/SLC8A1 є механізмами не тільки експорту іонів Ca^{2+} , але й апаратами імпорту іонів Na^+ у мітохондрії. Підвищення рівня концентрації іонів Na^+ в IMS є основною тригерною подією, яка активує обмінники mtNCLX/SLC8B1 та mtNCX/SLC8A1. Таким чином, екструзія Ca^{2+} з мітохондрій відбувається переважно Na^+ -залежним чином.

Обмінник mtNCLX/SLC8B1 належить до суперсімейства антипортерів Ca^{2+} /катіон $^+$, які забезпечують трансмембранне перенесення іонів Ca^{2+} , змінюючи їх на одновалентний катіон: Na^+ або Li^+ . У мітохондріальному процесі кальцієвого експорту Li^+ є єдиним одновалентним катіоном, який здатний замінити Na^+ у підтримці ефекту Ca^{2+} . Регуляторна область mtNCLX/SLC8B1, на відміну від молекули обмінника mtNCX/SLC8A1, не містить Ca^{2+} -зв'язувальні домени (рис. 29). Тривимірна структура mtNCLX/SLC8B1 не визначена.

Обмінник mtNCLX/SLC8B1 відповідає за екструзію Ca^{2+} з мітохондрій у нейронах головного мозку та кардіоміоцитах і майже не впливає на ефлюкс іонів Ca^{2+} з мітохондрій у гепа-

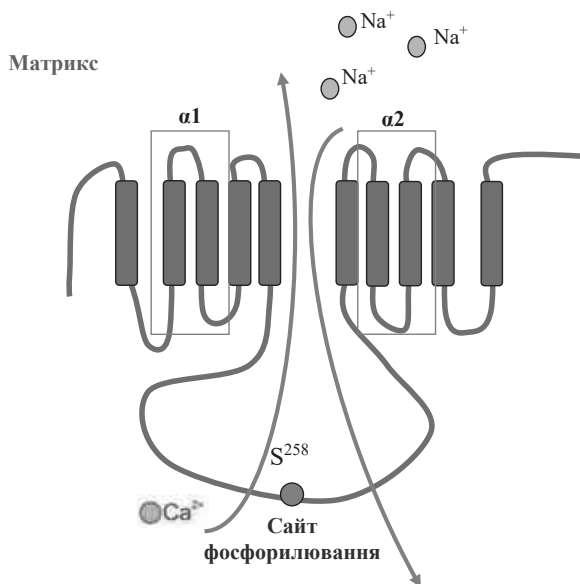


Рис. 29. Будова і функціонування молекули обмінника mtNCLX/SLC8B1

тоцитах. Активація mtNCLX/SLC8B1 індукує мітохондріальну окисно-відновну відповідь. Продемонстровано, що зменшення представництва mtNCLX/SLC8B1 на IMM мітохондрій порушує автоматизм кардіоміоцитів, пригнічує хемотаксичну відповідь В-лімфоцитів, викликає затримку першої фази глюкозозалежної секреції інсуліну, яка особливо чутлива до дії кальцію. Активність обмінника mtNCLX/SLC8B1 у клітинах регулюється, крім іонів Na^+ , різними протеїнами. Зокрема, у регуляції активності обмінника mtNCLX/SLC8B1 мітохондрій у нейронах бере участь PINK1 та протеїнкіназа C (protein kinase C – PKC), а в інших клітинах – стоматиноподібний протеїн 2 (stomatin-like protein 2 – SLP-2) та антиапоптотичний білок BCL-2. Так, відсутність PINK1 спричиняє інактивацію Na^+ -залежного відтоку Ca^{2+} з мітохондрій, а фосфорилування протеїнкіназою PKA серинового залишку в

положенні 258 (S²⁵⁸) регуляторного домену протеїну SLC8B1 відновлює мітохондріальний ефект іонів Ca²⁺.

Обмінник mtNCX/SLC8A1 належить до мультигенного сімейства SLC8A, яке включає три ізоформи: NCX1/SLC8A1, NCX2/SLC8A2 і NCX3/SLC8A3. Ізоформа NCX1/SLC8A1 експресується майже в усіх тканинах, NCX2/SLC8A2 – переважно виявляється в головному мозку, а NCX3/SLC8A3 – у головному мозку та скелетних м'язах. Молекула mtNCX1/SLC8A1 містить 10 транс-мембранних спіралей і два кальцій-зв'язувальні домени, які алостерично та сильно впливають на активність ефлюксу іонів Ca²⁺. У зв'язку з цим активність mtNCX/SLC8A1 залежить не тільки від концентрації іонів Na⁺ в IMS, а й від рівня концентрації іонів Ca²⁺ у мітоматриксі (рис. 30).

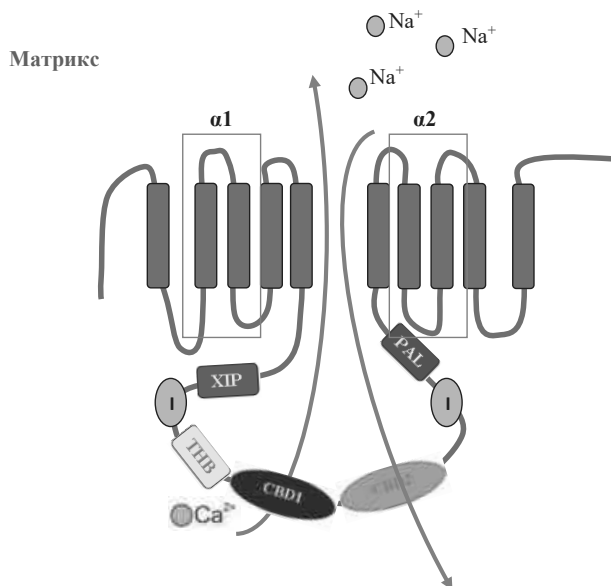


Рис. 30. Будова та функціонування молекули обмінника mtNCX1/SLC8A1

Примітка: CBD – Ca²⁺-зв'язувальний домен; I – Na⁺-інгібуючий домен; PAL – домен пальмітоїлювання; XIP – домен двоспірального пучка.

Обмінники mtNCLX/SLC8B1 та mtNCX/SLC8A1 можуть утворювати гетеро/гомомірні комплекси і таким чином впливати на активність обміну іонів Na^+ на іонів Ca^{2+} .

1.1.5.2.5.1.4. Переносники магнію

Іони магнію (Mg^{2+}) належать до групи іонів ключових макроелементів, що визначають стан здоров'я людини. Магній бере участь майже в усіх клітинних процесах, виступаючи як кофактор і активатор різних ферментів, у тому числі у стабілізації ДНК, механізмах репарації ДНК, синтезі білка. Внутрішньоклітинний вміст Mg^{2+} становить 10–30 ммоль. Більшість іонів магнію (Mg^{2+}) перебуває у пов'язаному з АТФ, нуклеотидами, рибосомами стані. Вміст вільних іонів Mg^{2+} у цитоплазмі клітин коливається в діапазоні 0,3–1,2 ммоль. Комплекси Mg^{2+} -АТФ регулюють ферментативну активність за рахунок двох унікальних здібностей Mg^{2+} : 1) утворювати хелати із внутрішньоклітинними аніонними лігандами та 2) конкурувати з іонами Ca^{2+} за сайти зв'язування на білках. У мітоматриксі концентрація іонів Mg^{2+} у десять разів вища, ніж у цитоплазмі клітин. Зміст Mg^{2+} в мітохондрії регулюють два переносники двовалентних металів, один з яких – це білок сплайсингу 2 мітохондріальної РНК (mitochondrial RNA splicing 2 protein – MRS2), який відповідає за імпорт іонів Mg^{2+} ; а інший – це SLC41A3, який відповідає за експорт іонів Mg^{2+} з мітоматриксу (рис. 31).

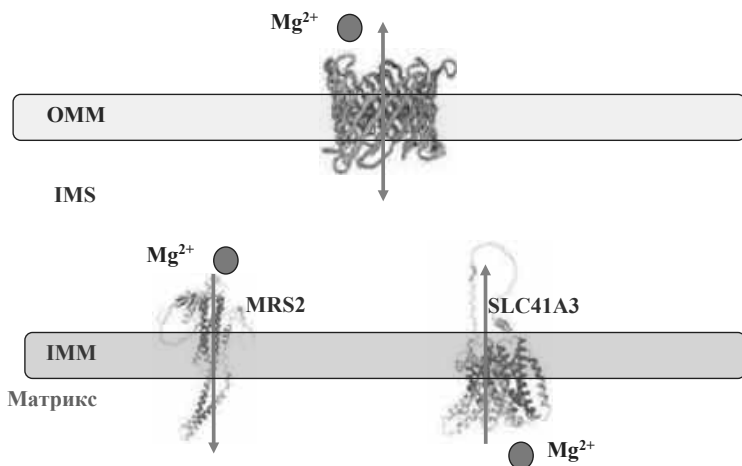


Рис. 31. Переносники магнію

Протеїн MRS2 належить до великого гетерогенного суперсімейства білків CorA/Mrs2/Alr1 транспортерів магнію. Протеїни цього суперсімейства характеризуються наявністю висококонсервативного мотиву Gly-Met-Asn (GMN) у термінальному регіоні першої трансмембранної спіралі, що має здатність зв'язуватися з іонами Mg^{2+} . Мутації мотиву GMN супроводжуються припиненням імпорту іонів Mg^{2+} у мітоматрикс. Протеїн MRS2 людини містить великий N-термінальний, два трансмембранних і C-термінальний домени; причому N-термінальний та C-термінальний домени розташовуються всередині IMM. Протеїни MRS2 на IMM гомодимеризуються та їх трансмембранні спіралі утворюють канал, через який відбувається переміщення іонів Mg^{2+} . Активність перенесення іонів Mg^{2+} протеїном MRS2 регулюється N-термінальним доменом, який виступає як сенсор внутрішньомітоматриксної концентрації іонів Mg^{2+} . При низькій концентрації магнію в цитоплазматичному просторі та IMS N-термінальний домен протеїну MRS2 перебуває в такому

конформаційному стані, який дозволяє іонам Mg^{2+} проникати в транспортний канал. Підвищення рівня концентрації магнію сприяє взаємодії іонів Mg^{2+} зі N-термінальним доменом, що призводить до зміни його конформації, яке забезпечує фізичне закриття входу в іонний канал.

Протеїн SLC41A3 належить до сімейства переносників магнію SLC41, яке також включає транспортери цитолемі, такі як SLC41A1, SLC41A2. Транслокація іонів Mg^{2+} переносником SLC41A3 активується високим рівнем концентрації магнію в мітоматриці.

1.1.5.2.5.1.5. Переносники заліза

Мітохондрії є центральним внутрішньоклітинним хабом іонів заліза (Fe^{2+}). Рівень концентрації заліза в мітохондріях як мінімум удвічі вищий, ніж у цитоплазмі клітини. Одна, більша частина внутрішньомітохондріального заліза, використовується у синтезі Fe-S кластерів та гемі, а інша – акумулюється в мітохондріальному феритині. На відміну від цитоплазматичного феритину, який експресується майже в усіх тканинах організму, експресія мітохондріального феритину обмежена певними типами тканин і переважно експресується у тканині яєчок. Мітохондріальний феритин депонує іони заліза, захищаючи мітохондрії від ушкоджень, спричинених надлишком заліза. У забезпеченні мітохондрій залізом беруть участь кілька органелярних та молекулярних механізмів. Залізо, пов'язане з трансфериніном, доставляється в мітохондрії прямою передачею з ендосом в мітохондрії, які містять трансферин, за допомогою утворення тимчасових міжмембранних контактів. Подібний тип передачі заліза мітохондріям характерний для ретикулоцитів. У транспортних циклах заліза через IMM беруть участь переносники заліза декількох протеїнових сімейств, таких як: SLC25, ABC, SFXN (рис. 32).

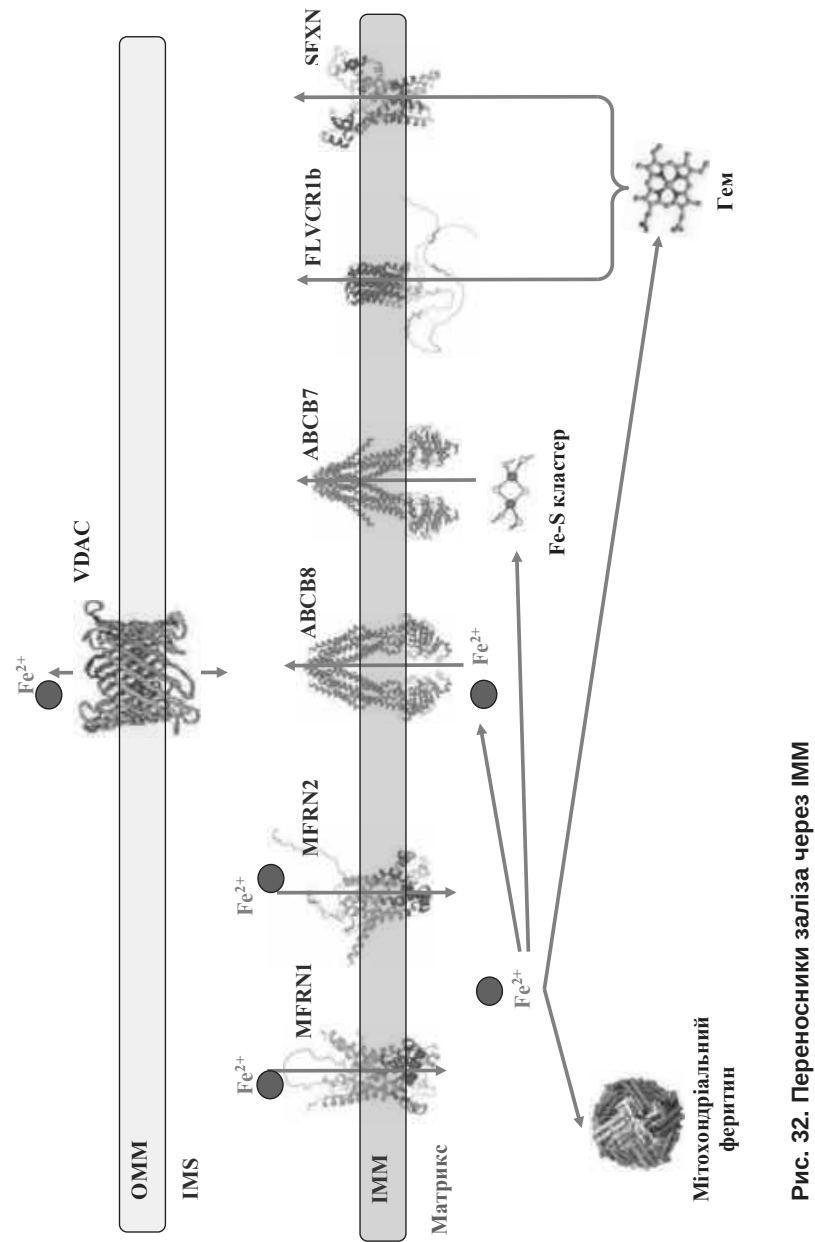


Рис. 32. Переносники заліза через IMM

1.1.5.2.5.1.5.1. Механізми імпорту заліза

Провідними імпортерами цитоплазматичних іонів Fe^{2+} в мітоматрикс найрізноманітніших тканин є представники сімейства SLC25: мітоферин 1 (solute carrier family 25 member 37 – SLC25A37/MFRN1) та мітоферин 2 (solute carrier family 25 member 28 – SLC25A28/MFRN2). Протеїн SLC25A37/MFRN1 відіграє важливу роль у розвитку еритроїдних клітин та синтезі гему. Продемонстровано, що делеція гена *SLC25A37* супроводжується анемією. Крім іонів Fe^{2+} переносник SLC25A37/MFRN1 імпортує двовалентні іони лужних металів, таких як: Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} . Вважають, що протеїну SLC25A37/MFRN1 для ефективного імпортування заліза потрібна взаємодія з транспортером 10 АТФ-зв'язувальної касети (ATP binding cassette subfamily B member 10 – ABCB10), який стабілізує структуру його молекули. Взаємодія SLC25A37/MFRN1 з ABCB10 сприяє рекрутуванню ферохелатази, яка вставляє залізо в молекулу протопорфірину IX, сприяючи утворенню гему. Переносник SLC25A28/MFRN2 виконує імпортування іонів Fe^{2+} у мітохондрії, що належать клітинам не еритроїдного ряду. Механізм транспортування іонів Fe^{2+} мітоферинами залишається невідомим.

Порушення надходження іонів Fe^{2+} у мітохондрію супроводжується розвитком недостатності забезпечення гемом та Fe-S кластерів. Зниження рівня активності синтезу гему супроводжується виникненням анемії, а дефіцит Fe-S кластерів призводить до інгібування продукції АТФ, посилення синтезу жирних кислот *de novo* та накопичення ліпідних крапель у клітині.

1.1.5.2.5.1.5.2. Механізми експорту заліза

Залізо експортується з мітохондрії за допомогою АТФ-зв'язувальних касетних транспортерамиїв та ізоформи *b* протеїну 1, спорідненого з клітинним рецептором лейкемії кішок підгрупи C (FLVCR choline and heme transporter 1 – FLVCR1b).

Суперсімейство АТФ-зв'язувальних касетних транспортерів (ATP-binding cassette – ABC) включає 48 АТФ-залежних переносників сольотабних речовин, які об'єднані в сім субсімейств.

Протеїни суперсімейства ABC складаються з двох нуклеотидзв'язувальних та двох трансмембранних доменів. Кожен трансмембранний домен містить від шести до дванадцяти α -спіралей, що перетинають мембрану. У людини три представники субсімейства ABCB, такі як: ABCB7, ABCB8 та ABCB10, локалізуються на IMM мітохондрій. Переносник ABCB7, що володіє убіквітарною експресією, транспортує з мітохондрій Fe-S кластери, а протеїн ABCB8, який максимально експресується в кардіоміоцитах, переносить іони заліза з мітоматриксу в IMS. З мутаціями гена *ABCB7* пов'язаний розвиток X-зчепленої рефрактерної сидеробластическої анемії в поєднанні з атаксією.

Гем екпортується з мітоматриксу за допомогою протеїну FLVCR1b і, ймовірно, сидерофлексинів. Протеїн FLVCR1b містить шість трансмембранних доменів та експресується переважно у тканинах тонкого кишечника. Пригнічення експресії гена *Flvcr1b* призводить до накопичення гему в мітохондріях та припинення диференціювання клітин еритроїдного ряду, тоді як надекспресія гена *Flvcr1b* супроводжується акумуляцією внутрішньоклітинного гему та активним диференціюванням клітин еритроїдного ряду.

Сімейство сидерофлексинів (SFXN/SLC56) у хребетних включає п'ять протеїнів SFXN1–5. Вважають, що високий рівень гомології між амінокислотними послідовностями протеїнів SFXN свідчить про одноманітність їх функцій. Зокрема, продемонстровано, що SFXN1, SFXN2 або SFXN4, ймовірно, екпортують гем з мітоматриксу. Також SFXN1, SFXN2 та SFXN3 беруть участь в імпорті серину в мітохондрії.

1.1.5.2.5.1.6. Переносники цинку

Рівень внутрішньомітоматриксної концентрації іонів цинку (Zn^{2+}) значно вищий, ніж у будь-яких інших органелах клітини. Вважають, що достатнє забезпечення іонами Zn^{2+} сприяє антиоксидантному захисту мітохондрій. Основними імпортерами іонів Zn^{2+} є уніпортер mtCU, транспортер цинку 4 SLC30A4 та АТФ-Mg²⁺/Pi-переносник APC3/SLC25A25, а екпортерами іонів Zn^{2+} – транспортери цинку SLC30A9 та SLC39A8 (рис. 33).

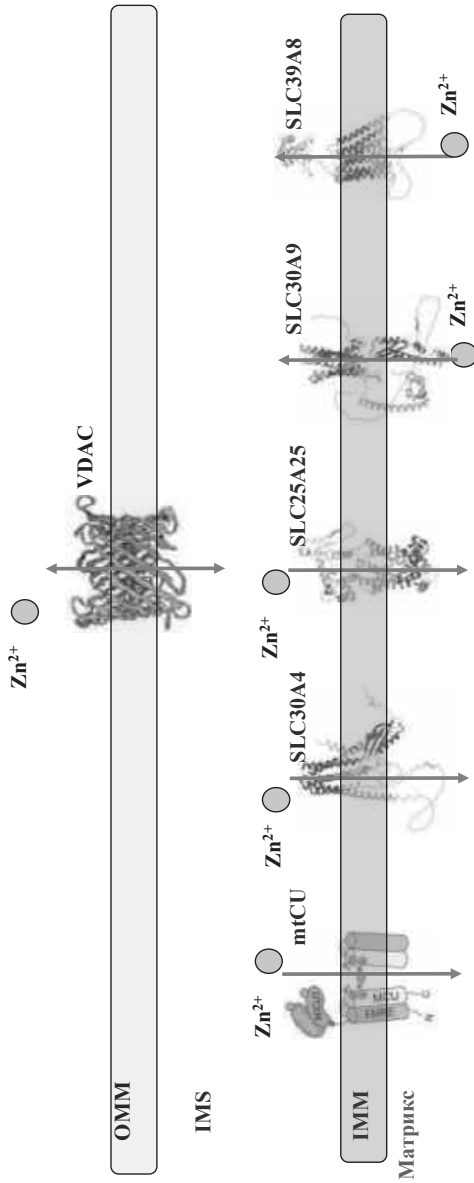


Рис. 33. Переносники цинку через IMM

Встановлено, що імпорт іонів Zn^{2+} у мітоматрикс переважно відбувається в місцях контакту мітохондрій з ER та залежить від активності переносників SLC30A4 та APC3/SLC25A25. Порушення транспорту Zn^{2+} супроводжуються розвитком мітохондріальної дисфункції. Надмірна акумуляція цинку призводить до втрати потенціалу мітохондріальної мембрани, зниження продукції АТФ та посилення генерації АКМ. Мутації гена *SLC30A9* асоційовані з синдромом Бірка–Ландау–Переса (Birk-Landau-Perez syndrome) – мітохондріальною енцефалопатією, яка проявляється розумовою відсталістю, атаксією, камптокормією, окороховою апраксією у поєднанні з порушенням слуху та нефропатією.

1.1.5.2.5.2. Система транспорту аніонів

Серед аніонних каналів IMM розрізняють неселективні та селективні транспортні системи.

1.1.5.2.5.2.1. Механізми неселективного транспорту аніонів

Неселективні аніонні канали на IMM представлені потенціалзалежним каналом внутрішньої мембрани (inner membrane anion channel – IMAC) та роз'єднувальними протеїнами (uncoupling protein – UCP).

Аніонний потенціалзалежний канал внутрішньої мембрани, який також має назву «мітохондріальний Centum picoSiemens» (mCS), має здатність переносити як неорганічні (наприклад, Br^- , I^- , HCO_3^- , SO_4^{2-} , SCN^- , NO_3^- , Cl^- , PO_4^{3-}), так і органічні аніони (оксалоацетат²⁻, цитрат³⁻, малат²⁻, АТФ⁴⁻). Канал IMAC при транспортуванні аніонів виявляє певну міру селективного ставлення до них. Зокрема, продемонстровано, що аніони за перевагою транспортування IMAC можуть бути розташовані в послідовності: $\text{SCN}^- > \text{NO}_3^- > \text{Cl}^- > \text{Pi}$. Основними інгібіторами активності IMAC є катіони Mg^{2+} та H^+ . Канал IMAC, експортуючи аніони з мітоматриксу, переважно бере участь в об'ємному гомеостазі мітохондрій. Вважають, що порушення IMAC зумовлює розвиток скорочувальної дисфункції серця.

Протеїни UCP (UCP1, 2, 3, 4, 5) належать до суперсімейства SLC25, яке поєднує 53 переносники сольотабних речовин. Основною функцією UCP є роз'єднання процесів окиснення від фосфорилювання в МДЛ. Роз'єднувальні протеїни, зокрема UCP1 і UCP2, за рахунок трансмембранного домену 2 транслюють через IMM різні неорганічні аніони, які за селективністю взаємозв'язку з каналами UCP можуть бути представлені в такій послідовності: $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{F}^- > \text{SCN}^- > \text{I}^- > \text{NO}_3^- > \text{SO}_4^{2-} > \text{HPO}_4^{2-}$. Вважають, що UCP, беручи участь у транспорті аніонів через IMM, відіграють певну роль у процесі набухання мітохондрій. Відкриття каналів UCP індукують двовалентні катіони, такі як Mg^{2+} та Ca^{2+} .

1.1.5.2.5.2.2. Механізми селективного транспорту аніонів

Мітохондріальні механізми селективного транспорту аніонів представлені хлоридними внутрішньоклітинними каналами CLIC і кальцій-активованими хлоридними каналами (calcium activated chloride channel – CaCC).

Молекули мітохондріальних CLIC складаються з двох доменів: N-термінального тіоредоксин-подібного домену, який містить одну трансмембранну область, та α -спірального C-термінального домену. Амінокислотна послідовність протеїнів CLIC високо гомологічна з білками сімейства глутатіон-S-трансферази (glutathione S transferase – GST). Продемонстровано, що на мембранах мітохондрій можуть розташовуватися CLIC4 та CLIC5, причому CLIC4 локалізується на ОММ, а CLIC5 – на IMM мітохондрій кардіоміоцитів. Обидва канали інгібуються інданілоксиоцтовою кислотою-94. Канали CLIC беруть участь у стабілізації потенціалу мембрани та регуляції обсягу мітохондрій. Також канали CLIC беруть участь у модуляції рівня генерації АКМ у мітохондріях. Зокрема, відсутність CLIC5 у мітохондріях кардіоміоцитів супроводжується збільшенням швидкості генерації АКМ.

Кальцій-активовані хлоридні канали належать до сімейства аноктамінів (anocytamin – ANO), яке у ссавців складається з 10 протеїнів (ANO1–10) (відео: <https://youtu.be/MQtC-kZp6o0>). Продемонстровано, що CaCC1, сформований молекулою ANO1, може локалізуватися на IMM ендотеліоцитів мітохондрій, переважно ендотелію легеневої артерії. Структурно CaCC1 є гомодимером, кожна субодиниця якого містить десять трансмембранних α -спіралей. Всередині внутрішнього ворота пори CaCC1 розташовуються два Ca^{2+} -зв'язувальні сайти, що ініціюють конформаційні зміни α -спіралі, які зумовлюють відкриття пори. Канал CLCC1 активується переважно з допомогою локального підвищення рівня концентрації іонів Ca^{2+} .

Клінічний інтерес становить той факт, що надпредставництво ANO1 на мітохондріях ендотеліоцитів легеневої артерії сприяє розвитку гіперпроліферативного фенотипу та легеневої артеріальної гіпертензії.

1.1.5.2.6. Мітохондріальна пора перехідної проникності

Фізичний дотик ОММ та IMM, який індукується суттєвими порушеннями мітоматриксу, індукує збірку великого мультипротеїнового утворення – комплексу пори перехідної проникності (permeability transition pore complex – PTPC). Згодом комплекс PTPC за певних умов утворює пору, що дістала назву «мітохондріальної пори перехідної проникності» (mitochondrial permeability transition pore – mPTP). Пора mPTP або АТФ-синаптосома являє собою супрамолекулярний канал, який складається з АТФ-синтази F_1F_0 , переносника фосфатів PiC і транслокатора аденінових нуклеотидів ANT. Транслокатор ANT розташований в безпосередній близькості до каналу VDAC ОММ. Основним мембранним компонентом, що формує канал пори mPTP, є АТФ-синтаза F_1F_0 . Нокаут гена субодиниці с АТФ-синтази F_1F_0 спричиняє інгібування відкриття пори mPTP в мітохондріях. Пора mPTP відіграє ключову роль у транспорті іонів Ca^{2+} з мітоматриксу до цитоплазми клітини (рис. 34).

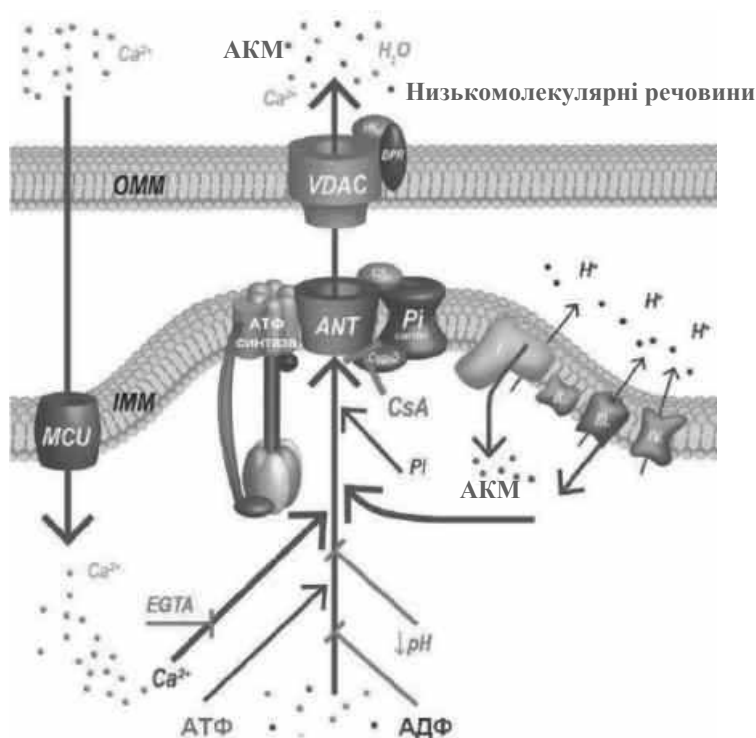


Рис. 34. Модель пори mPTP (АТФ-сінаптосоми) [Endlicher R. та співавт., 2023]

Відкриття пори mPTP індукується втратою мітохондріального трансмембранного потенціалу ($\Delta\psi_m$), іонами Ca^{2+} , AKM, циклофіліном D (cyclophilin D – CypD), неорганічними фосфатами, АТФ, сиртуїнами, креатинкіназою, гексокіназою II та протеїнами сімейства Bcl-2. Циклоспорин А (cyclosporine A – CsA), H^+ , АДФ, двовалентні та тривалентні катіони, такі як: Mg^{2+} , Ba^{2+} , Gd^{3+} – пригнічують відкриття mPTP. Найпотужнішим тригером відкриття пори mPTP є висока концентрація іонів Ca^{2+} у мітоматриксі. Необхідно зазначити, що за фізіологічних умов мітохондрії можуть акумулювати значну кількість іонів

Ca^{2+} без утворення mPTP. Формування пори mPTP зумовлює виникнення раптової та значної зміни рівня проникності IMM, що призводить до вивільнення суттєвої кількості сольотабних та низькомолекулярних речовин (молекулярна маса до 1,5 кДа) з мітоматриксу та поступового розсіювання $\Delta\psi_m$. Це явище дістало назву «перехід мітохондріальної проникності» (mitochondrial permeability transition – MPT) (відео: <https://youtu.be/aBjxVekr-Fg>). Відкриття пори mPTP може мати короткочасний оборотний та довготривалий необоротний характер. Оборотно відкриття пори mPTP забезпечує експорт іонів H^+ , Ca^{2+} , мітохондріальних АКМ та інших сигнальних молекул з мітохондрій; а необоротне відкриття пори mPTP, крім транспортних ефектів, супроводжується інгібуванням продукції АТФ та збудженням проапоптотичних чи некротичних процесів. Продемонстровано, що повне відкриття mPTP супроводжується підвищенням експорту іонів H^+ із порожнини крист з подальшим роз'єднанням OXPHOS. Осмотичні зміни в мітохондрії призводять до набухання та ремоделювання мітохондріальних крист і рекрутування проапоптотичних протеїнів BAX та BAD на цитоплазматичну поверхню каналу VDAC. Протеїни BAX і BAD викликають фенестрацію, пермеабілізацію та розрив ОММ. Порушення цілісності ОММ обумовлює вивільнення з IMS в клітину цитоплазми проапоптотичних білків, таких як: цитохром c; апоптоз-індукувальний фактор AIF; ендонуклеаза G (endonuclease G – EndoG); білок A2, що вимагає високої температури (high temperature requirement protein A2 – HtraA2). Проапоптотичні протеїни при високому рівні вмісту АТФ у клітині індукують формування та активацію апоптосом, яка активує каспази, викликаючи розвиток апоптозу клітин; а при низькій концентрації АТФ розвивається некроз клітини.

1.1.6. МІТОХОНДРІАЛЬНІ КОМУНІКАЦІЙНІ СТРУКТУРИ

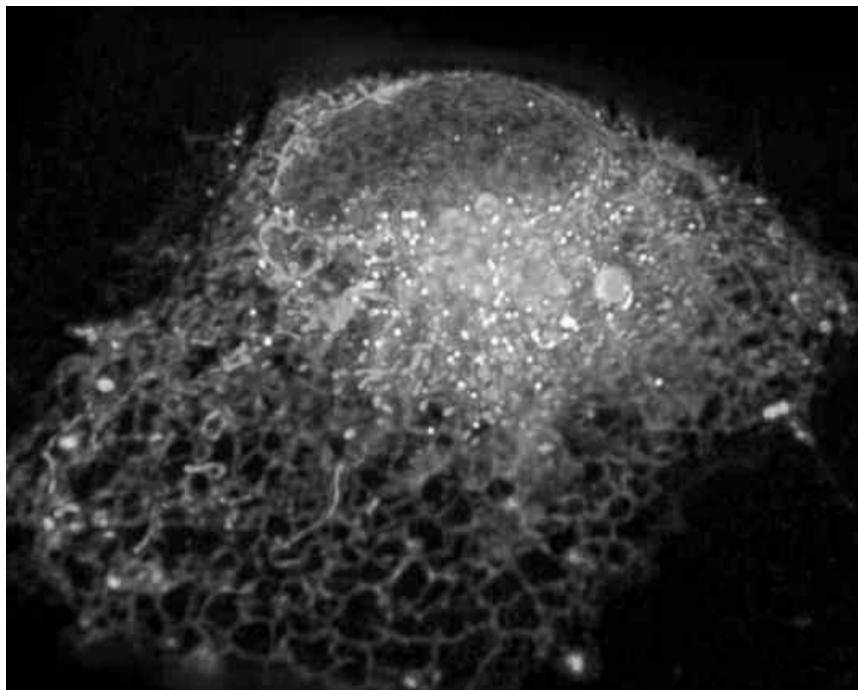
Мітохондрії беруть участь в організації міжорганелярних та інтерцелюлярних комунікативних мереж, встановлюючи безпосередній фізичний контакт з іншими органелами власної клітини, або транслокуючись у клітини-реципієнти, або посилаючи мітохондріальні сигнали за допомогою як внутрішньо-, так і позаклітинних везикул.

1.1.6.1. Внутрішньоклітинні міжорганелярні мітохондріальні комунікаційні структури

Мітохондрії перебувають у постійній взаємодії з різними внутрішньоклітинними утвореннями, підтримуючи архітектуру клітин як за рахунок безпосереднього контакту, так і за рахунок вивільнення везикул та обміну біологічно активними речовинами.

1.1.6.1.1. Контактні сайти мітохондрій

Мітохондріальні мембранні контактні сайти (membrane contact sites – MCS) є білково-білковими та білково-ліпідними комплексами, які здійснюють безпосередню фізичну взаємодію мітохондрій з іншими внутрішньоклітинними утвореннями. Мембранні контактні сайти органел забезпечують структурну цілісність внутрішньої архітектури клітин, підтримуючи органелярну мережу всередині клітини, внутрішньоклітинне перенесення метаболітів, ліпідів та білків, що сприяють ефективності внутрішньоклітинних функціональних механізмів (рис. 35).



Апарат Гольджі

Мітохондрії

Лізосоми

Пероксисоми

Ендоплазматичний ретикулум

Ліпідні краплі

Рис. 35. Органелярна архітектура клітини [Cohen S. та співавт., 2018]

Мітохондрії мають різноманітні MCS, які опосередковують обмін іонами, ліпідами та метаболітами з внутрішньоклітинними утвореннями, такими як: ER, лізосоми, ендосоми, пероксисоми та ліпідні краплі (відео: <https://youtu.be/un20jsbvY>).

1.1.6.1.1.1. Мембранний контактний сайт мітохондрії та ендоплазматичного ретикулуму

Найбільш охарактеризованими мітохондріальними контактами є сайти контакту між мітохондріями та ER (mitochondria-

endoplasmic-reticulum contact site – MERC), які беруть участь в обміні іонів кальцію, регуляції синтезу фосфоліпідів, гомеостазу глюкози, мітохондріальної динаміки, аутофагії, пироптозу та апоптозу клітин (відео: <https://youtu.be/frvxLGJKffc>). Сайти MERC є динамічними структурами, існування яких не передбачає злиття взаємодіючих мембран, що обумовлює збереження цілісності органел. Відстань у регіоні MERC між мітохондріями та гладким ER становить близько 10 нм, а між мітохондріями та шорстким ER – приблизно 25 нм. Сайти MERC обумовлюють виникнення таких морфологічних утворень, як мембрани, асоційовані з мітохондріями (mitochondria associated membranes – MAM), які є ділянками оборотно пов'язаних між собою мембрани ER та ОММ мітохондрії. Площа MAM становить від 2 % до 5 % усієї площі ОММ. Мембрани ER та ОММ в області MAM перебувають на відстані 10–25 нм один від одного. Основні структурні компоненти MERC наведені на рис. 36.

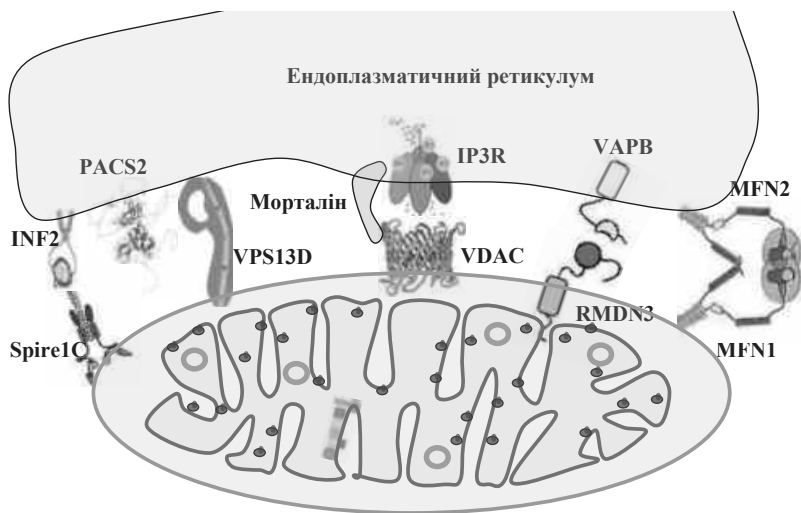


Рис. 36. Будова MERC

Одним з основних структурних елементів, що організують MERC, є димер, який складається з мітофузину 2 (mitofusin 2 – MFN2) мембрани ER та мітохондріального протеїну MFN1. Мітофузиновий комплекс регулює відстань між мембранами MERC. Мутації гена *MFN2* супроводжуються зниженням активності MERC та призводять до розвитку хвороби Шарко–Марі–Тута 2A типу. Іншим комплексом, що визначає міцність взаємозв'язку мембрани ER і OMM в області MAM, є комплекс, що складається з білка VAMP, асоційованого з протеїнами B і C (VAMP associated protein B and C–VAPB) мембрани ER, та регулятора динаміки мікротрубочок 3 (regulator of microtubule dynamics 3 – RMDN3) мітохондрії. Виснаження білка VAPB або RMDN3 певно знижує кількість MERC у клітинах людини та призводить до порушення транспорту ліпідів й активації утворення аутофагосом. Ще одним молекулярним структурним елементом MERC вважають комплекс, що складається з протеїну INF2 мембрани ER та мітохондріального фактору SPIRE1C, пов'язаних між собою актиновими нитками. Також фенотипно значуща зміна рівня активності MERC залежить від протеїну кластеру фосфофуринової кислоти 2 (phosphofurin acidic cluster sorting protein 2 – PACS2) ендоплазматичного ретикулуму. Зокрема, показано, що мутації гена *PACS2* асоційовані з ризиком розвитку хвороби Альцгеймера. Функціональним компонентом MERC є і молекулярний комплекс, що складається з рецептора інозитол-1,4,5-трифосфату (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor – IP3R) та резидентного потенціалзалежного каналу мітохондрій VDAC, які пов'язані між собою морталіном. Цей комплекс забезпечує імпорт іонів кальцію в мітохондрію.

Встановлено, що саме сайт MERC визначає місце як поділу та злиття мітохондрій, так і формування мітофагосом. Сайти MERC, що маркують місця розподілу, пов'язані з ділянками реплікації мтДНК.

Ключовою функцією MERC є імпортування іонів Ca^{2+} з ER, як основного резервуара кальцію, в мітохондрію. Іони Ca^{2+} вивільняються з ER через IP3R і надходять в IMS через потенціал-залежні аніонні канали VDAC, розташовані на ОММ мітохондрії. Морталін, або білок теплового шоку 70, являючи собою каркасний протеїн, стабілізує взаємодію IP3R з VDAC1, що сприяє підвищенню ефективності імпорту іонів Ca^{2+} в мітохондрії. З IMS іони Ca^{2+} переміщуються через IMM до мітоматриксу за допомогою уніпортера mtCU.

Контакт MERC бере участь безпосередньо в забезпеченні процесу синтезу коензиму Q. Встановлено, що мітохондріальний ферментативний комплекс, який синтезує КоQ (синтом КоQ), розташований на матричному боці IMM поблизу MERC. При синтезі КоQ синтом КоQ використовує хімічні сполуки, які утворюються виключно в ER, а трансфер цих попередників КоQ з ER в мітохондрії виконується через MERC. Порушення MERC можуть бути основою синдрому дефіциту Ко Q.

Сайт MERC бере активну участь в обміні ліпідів. Основними ліпідами, що транспортуються з ER у мітохондрії, є фосфатидилсерин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін та фосфатидилінозитол, сфінголіпіди та стерини. Обмін ліпідами на MERC між ER і мітохондріями здійснюють білки, споріднені з оксистеролзв'язувальним протеїном (oxysterol-binding protein (OSBP)-related proteins – ORP) і білком-транспортером ліпідів гомологом D сортувального вакуолярного білка 13 (vacuolar protein sorting 13 homolog D – VPS13D). Протеїни ORP є сімейством ліпідзв'язувальних / ліпідпереносних білків. Регулятор мікротубулярної динаміки 3 мітохондрій (regulator of microtubule dynamics 3 – RMDN3) рекрутує протеїни ORP5 і ORP8, які мають особливість зв'язуватися своєю С-термінальною гідрофобною послідовністю з мембраною ER. Ці ліпідтранспортні протеїни специфічно пов'язують фосфатидилсерин і переносять його з ER у мітохондрії, де він швидко трансформується у фосфати-

дилетаноламін. Фосфатидилсерин ER є основним джерелом мітохондріального фосфатидилетаноламіну. Продемонстровано, що в обміні ліпідів між ER та мітохондріями бере участь і транспортер ліпідів VPS13D, який зв'язується з ER VAP-залежним способом.

Сайт MERC безпосередньо регулює синтез ліпідів, оскільки є регіоном, який збагачений ліпідсинтазами.

1.1.6.1.1.2. Мембранний контактний сайт мітохондрії та лізосоми

Мітохондрії перебувають у фізичному контакті приблизно з 15 % лізосом. Основною роллю, яку відіграє лізосома в долі мітохондрії, є деградація мітохондрій на завершальному етапі мітофагії. Однак, крім фатального процесу мітофагії, контакти мітохондрій та лізосом беруть участь у координації функціонування обох органел. Середня відстань між мембранами мітохондрій та лізосом на ділянках їхнього контакту становить приблизно 10 нм. Мембранний контактний сайт мітохондрій та лізосом опосередкований лізосомальним білком RAB7, який зв'язується з мітохондріями через RAB7-ефекторні білки. Зокрема, експресія RAB7 Q67L достатня як для збільшення кількості лізосом, що контактують з мітохондріями, так і для тривалості існування контакту. Руйнування мембранного контактного сайту мітохондрій з лізосомами обумовлено впливом мітохондріального протеїну FIS1, який рекрутує протеїн TBC1D15. Активованій протеїн TBC1D15 гідролізує ГДФ лізосомального білка RAB7 до ГДФ, що призводить до порушення зв'язку RAB7 з його таргетними протеїнами, розташованими на ОММ (рис. 37).

Інгібування гідролізу ГДФ RAB7 запобігає розриву контактів мітохондрій і лізосом.

Контакти мітохондрії з лізосомами переважно локалізуються в місцях розподілу мітохондрій. Розрив MCS мітохондрії-лізосоми стимулює події розподілу мітохондрій, при цьому контакт з лізосоною безпосередньо передуює поділу мітохондрій.

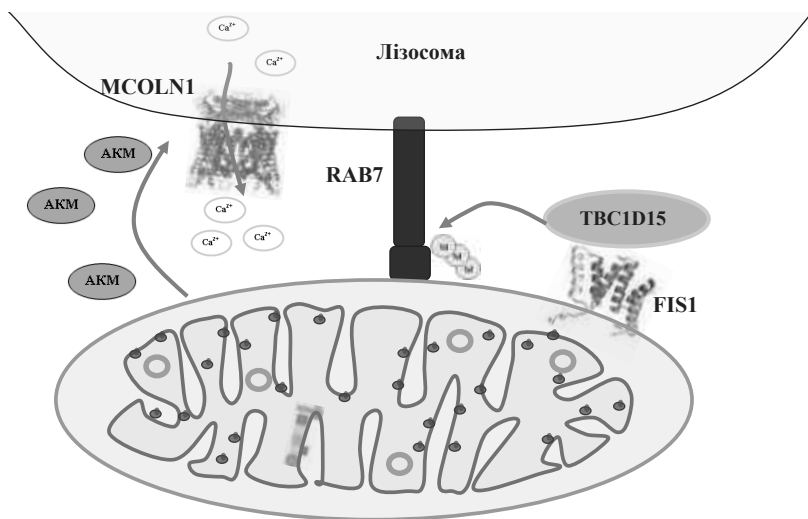


Рис. 37. Будова MCS мітохондрії-лізосоми

Також MCS мітохондрій та лізосом бере участь в активації мітофагії. Встановлено, що у відповідь на дію АКМ мітохондріального генезу посилюється вивільнення іонів кальцію з лізосоми в міжмембранний контактний простір через лізосомальний катіонний канал 1 муколіпіну (muco lipin TRP cation channel 1 – MCOLN1). Іони Ca^{2+} активують кальциневрин, що призводить до ядерної транслокації фактору транскрипції TFEB (transcription factor EB – TFEB). Після транслокації в ядро клітини фактор транскрипції TFEB індукує експресію генів кінази PINK1 та убіквітинпротеїнази E3 PRKN, які ініціюють мітофагію.

Мембранні контактні сайти мітохондрії-лізосоми опосередковують обмін кальцієм, залізом, холестерином, фосфатидилсерином та фосфатидилхоліном.

Порушення мембранного контактного сайту мітохондрій та лізосом асоційовані з розвитком хвороб Шарко–Марі–Тута та Паркінсона.

1.1.6.1.1.3. Мембранний контактний сайт мітохондрії та ендосоми

Мембранний контактний сайт мітохондрії з RAS-PI3K-позитивною ранньою ендосомою опосередкований міжмолекулярними зв'язками між фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кіназою (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase/phosphoinositide 3-kinase – PIK3C/PI3K) та основним білком ОММ – потенціал-залежним аніонним каналом 2 (VDAC2) (рис. 38).

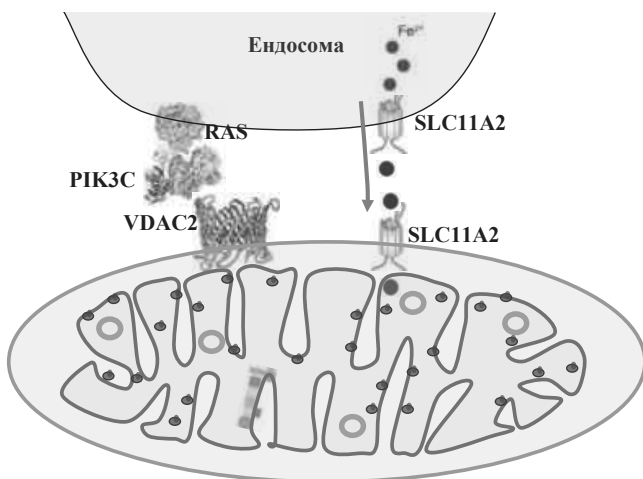


Рис. 38. Будова MCS мітохондрії-ендосоми

Продемонстровано, що виснаження мітохондріального протеїну, який бере участь у злитті мітохондрій, мітофузину 1 (mitofusin 1 – MFN1) сприяє асоціації мітохондрій з ендосомами.

Мембранний контактний сайт мітохондрії-ранньої ендосоми сприяє закисленню та дозріванню ендосом. Враховуючи, що ендоцитоз є механізмом інтерналізації рецепторів цитолемі клітини та поглинання різних екзогенних поживних речовин, антигенів та патогенів, вважають, що контакти мітохондрій та екзосом регулюють численні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи та активність імунної системи.

Контакт мітохондрії-ендосоми є одним із ключових механізмів забезпечення мітохондрій залізом. Відомо, що залізо, яке транспортується трансферином, вивільняється в ендоцитарних везикулах. Трансферин-позитивні ендосоми передають залізо в мітохондрії, котрі, як відомо, є основним внутрішньоклітинним депо заліза. Ключевим молекулярним механізмом перенесення іонів двовалентного заліза (Fe^{2+}) через MCS мітохондрії-ендосоми є транспортер двовалентних металів 1 (solute carrier family 11 member 2 – SLC11A2/DMT1). Молекули SLC11A2 локалізуються як на мембрані пізньої ендосоми, так і на зовнішній мембрані мітохондрії. Транспортер SLC11A2, розташований на мембрані ендосоми, бере участь у переміщенні іонів Fe^{2+} після підкислення ендосоми з ендолізосомального компартменту до міжмембранного простору, в той час як мітохондріальний SLC11A2 транспортує іони Fe^{2+} з міжмембранного простору контакту в мітохондрії.

1.1.6.1.1.4. Мембранний контактний сайт мітохондрії та пероксисом

Продемонстровано, що відстань між мітохондріями та пероксисомами на сайті контакту коливається в межах від 10 до 80 нм. Основними пероксисомальними протеїнами, що підтримують контакт з мітохондріями, є пероксин 5 та 11 (peroxin 5, 11 – PEX5, PEX11), MFN1, еноїл-КоА- δ -ізомераза 2 (enoyl-CoA delta isomerase 2 – ECI2); а мітохондріальними білками, що беруть участь в організації контакту з пероксисомами, є компонент транслокази зовнішньої мембрани TOMM20 – транспортер ліпідів VPS13D (рис. 39).

Мембранний контактний сайт мітохондрії та пероксисом відіграє істотну роль у метаболізмі жирних кислот та окисно-відновному гомеостазі (відео: <https://youtu.be/pwgXFW6IZDg>). Контактний сайт мітохондрії та пероксисом сприяє підвищенню ефективності β -окислення ліпідів. Зокрема, мітохондрії направляють жирні кислоти в пероксисоми, які вкорочують їх ланцюги, а проміжні сполуки передають у мітохондрії у вигляді ефірів ацилкарнітину або вільних кислот, що суттєво полегшує процес

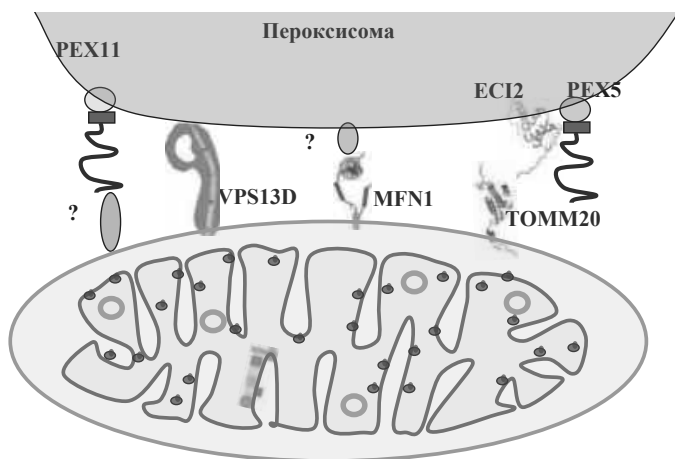


Рис. 39. Будова MCS мітохондрії-пероксисоми

окислення ліпідів. Враховуючи, що пероксисоми мають більш потужну антиоксидантну потенцію, мітохондрії використовують MCS з пероксисомами для зниження рівня надлишкового закислення, скидаючи їм надлишок протонів. Також MCS з пероксисомами дозволяє мітохондріям регулювати процеси розв'язання запального процесу, активуючи або пригнічуючи пероксисомальний синтез резолвінів, ліпоксинів, протектинів, марезинів та елованоїдів.

1.1.6.1.1.5. Мембранний контактний сайт мітохондрії та ліпідної краплі

Контакти між мітохондріями та ліпідними краплями опосередковані декількома білками. З боку ліпідної краплі – периліпінами (perilipin 1, 5 – PLIN1, PLIN5), білком 23, асоційованим з синаптосою (synaptosome associated protein 23 – SNAP23), везикуло-асоційованим мембранним протеїном (vesicle associated membrane protein 4 – VAMP4); з боку мітохондрії – мітофузином MFN2, мітогардином (mitoguardin 2 – MIGA2), діацилгліцерин О-ацилтрансферазою 2 (diacylglycerol O-acyltransferase 2 – DGAT2), ацил-КоА-синтетазою довголанцюгових жирів ACSL1 (рис. 40).

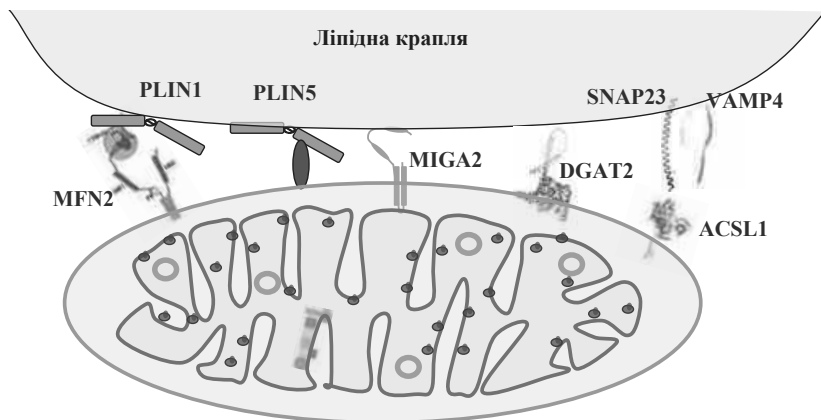


Рис. 40. Будова MCS мітохондрії-ліпідної краплі

Контакти між мітохондріями та ліпідними краплями забезпечують ефективну транслокацію жирних кислот як з ліпідних крапель у мітохондрії, підвищуючи рівень генерації енергії, так і з мітохондрій у ліпідні краплі, що сприяє експансії ліпідних крапель та зниженню рівня внутрішньомітохондріальної ліпотоксичності (відео: <https://youtu.be/L1QZqTaC6pw>). Продемонстровано, що мітохондрії, асоційовані з ліпідними краплями, характеризуються нижчим рівнем активності β -окислення жирних кислот та вищим рівнем активності ЦТК, ніж мітохондрії, які не асоційовані з ліпідними краплями.

Вважають, що контактні сайти мітохондрій та ліпідних крапель більшою мірою сприяють депонуванню ліпідів у ліпідних краплях.

1.1.6.1.2. Везикули мітохондріального походження

Везикули мітохондріального походження утворюються в результаті локального випинання ОММ або спільної взаємодії ОММ та ІММ, що формує порожнинне мембранне утворення, яке відбруньковується й вивільняється у внутрішньоклітинний

простір клітини. Вперше везикули мітохондріального походження (mitochondrial-derived vesicles – MDV) були ідентифіковані Маргарет Нойшпіль (Margaret Neuspiel) та колегами у 2008 році. Здатність формувати везикули, які містять вибірково відібрані речовини, успадкована мітохондріями від бактеріальних предків, і генерація MDV є процесом, що постійно відбувається. При фізіологічному стані рівень активності генерації MDV коливається на базальному рівні, проте розвиток оксидативного стресу викликає значне посилення процесу формування MDV. Вважають, що MDV виконують захисну функцію, елімінуючи з мітохондрії окиснені структурні елементи та продукти метаболізму. Основними регуляторами активності біогенезу MDV в умовах клітинного стресу вважають кіназу PINK1 та убіквітинпротеїнлігазу E3 PRKN. У фізіологічних умовах PINK1 циркулює між цитоплазмою клітини та мітохондрією, тоді як PRKN перебуває в цитоплазмі в аутоінгібованій формі. З цитоплазми кіназа PINK1 імпортується через мітохондріальний канал імпорту OMM, розщеплюється протеазою IMM пресеніліном (presenilin associated rhomboid like – PARL), а потім частини PINK1 ретранслокуються в цитоплазму клітини, де піддаються швидкій протеасомній деградації. Розвиток клітинного стресу блокує інтерналізацію PINK1 і вона залишається на OMM, де піддається аутофосфорилуванню. Після аутофосфорилування кіназа PINK1 фосфорилує убіквітинпротеїнлігазу PRKN, активний та стабілізований стан молекули якої полегшує генерацію та вивільнення MDV.

Пул MDV складається з декількох типів, які відрізняються один від одного кількістю мембран, характером вантажу, молекулами, що націлюють, кінцевим цільовим пунктом прибуття (рис. 41). Різноманітність спектра та рівень представництва різних MDV переважно залежить від типу клітини.

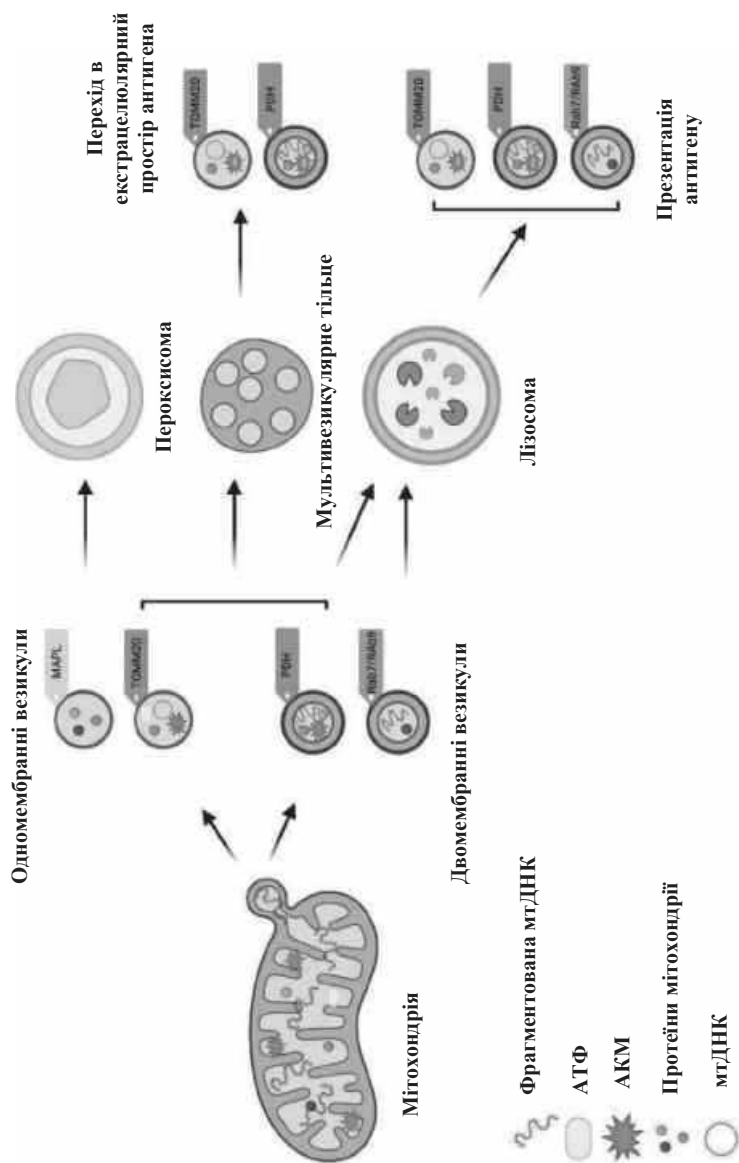


Рис. 41. Типи везикул мітохондріального походження [Рісса А. та співавт., 2023]

Везикули мітохондріального походження являють собою порожнинні структури розміром 50–200 нм, які можуть мати одну або дві мембрани. Мембрани одномоембранних везикул утворені фрагментом ОММ, двомембранних везикул – фрагментами ОММ та ІММ (табл. 18).

Таблиця 18

Відмінні особливості одномоембранних та двомембранних MDV

Характеристики	Одномембранні MDV	Двомембранні MDV
Утворення	Відбрунькування везикули за участі виключно ОММ	Відбрунькування везикули за участі як ОММ, так і ІММ
Протеїновий маркер	Транслоказа TOMM20, протеїнлігаза MUL1/MAPL	Субодиниці PDH, субодиниця NDUFA9, шаперон HSPA9/HSP70
Вантаж (карго)	Білки зовнішньої мембрани мітохондрій	Білки внутрішньої мембрани мітохондрій та білки мітома-триксу

Примітка: NDUFA9 (NADH: ubiquinone oxidoreductase subunit A9) – НАДН: субодиниця А9 убіхіноноксидоредуктази

Одномембранні везикули містять білки ОММ, такі як протеїни, що кодуються генами ядерної ДНК (мітохондріально-заякорену протеїнлігазу MUL1/MAPL, транслоказу зовнішньої мембрани TOMM20); двомембранні везикули містять білки ОММ, ІММ, PDH, мтДНК та інші компоненти мітоматриксу. В якості маркерів одно- і двомембранних MDV використовують транслоказу TOMM20 і PDH відповідно.

Одномембранні MDV залежно від націлюючих молекул представлені двома типами везикул. Один тип везикул несе молекулу MUL1/MAPL, а інший – молекулу TOMM20. Продемонстровано, що MDV, які містять MUL1/MAPL, не несуть транслоказу TOMM20; і навпаки, MDV, що містять TOMM20, не пов'язані з протеїнлігазою MUL1/MAPL. Одномембранні MDV, що містять TOMM20, завантажені дцДНК, окисненими протеїнами ОММ, ІММ, АТФ. Тоді як MDV, що містять MUL1/MAPL, транспортують виключно протеїни мітохондрій.

Пул двомембранних MDV складається з MDV, пов'язаних з PDH, і MDV, пов'язаних з Ras-спорідненим протеїном 9 (RAB9, member RAS oncogene family – RAB9) і з сортувальним нексином 9 (sorting nexin 9 – SNX9). Двомембранні MDV, що пов'язані з PDH, несуть вантаж у вигляді окиснених протеїнів OMM, IMM, фрагментованої мтДНК; а MDV, що пов'язані з RAB9, несуть протеїни мітоматриксу та фрагментовану мтДНК.

Везикули мітохондріального походження являють собою компонент міжорганелярної комунікації. Вони цілеспрямовано транспортують конкретний вантаж у різні структурні утворення різних компартментів клітини, інтегруючи та координуючи їх функціональну активність. Кінцевий пункт маршруту MDV визначають: 1) молекули, що націлюють, і 2) характер вантажу.

Одно- та двомембранні MDV, які містять окиснені білки, транспортуються до лізосом, у зв'язку з чим вони дістали назву «деградуєчі MDV». Націлювання одномембранних MDV, що містять TOMM20, на лізосоми здійснює протеїн, що взаємодіє з toll білком (toll interacting protein – TOLLIP), а націлювання двомембранних MDV, що містять PDH, здійснює синтаксин 17 (syntaxin 17 – STX17), який регулює процеси злиття мембран. Вважають, що MDV, які деградуєчі, є першою лінією захисту мітохондрій від патогенної дії окиснених мітохондріальних компонентів, яка дозволяє зберегти мітохондріальний протеом й уникнути передчасної мітофагії. Порушення формування та транспортування деградуєчих MDV призводить до акумуляції пошкоджених протеїнів у мітохондрії та розвитку мітохондріальної дисфункції. Показано, що дефекти MDV, які деградуєчі, можуть лежати в основі хвороби Паркінсона.

Двомембранні MDV, пов'язані з RAB9 і SNX9, транспортують вантаж до ендолізосомального компартменту клітини, де мітохондріальні антигени процесингуються, а потім презентуються на молекулах MHC I класу. Таким чином, MDV безпосередньо регулюють рівень активності відповіді адаптивної імунної сис-

теми. Продемонстровано, що MDV, пов'язані з PDH або TOMM 20, також можуть транспортувати вантаж в ендолізосомальний компартмент клітини.

Доставлення вантажу на пероксисоми обумовлена наявністю молекули, що націлює, MUL1/MAPL. Одномембранні MDV, які містять MUL1/MAPL, беруть участь у біогенезі пероксисом, а їх рекрутинг забезпечує два компоненти ретромерного комплексу: вакуолярні сортуючі білки 35 і 36 (vacuolar protein sorting – VPS). Протеїни VPS35, VPS26 і MUL1/MAPL утворюють мультипротеїновий комплекс, який визначає точність доставлення до пероксисом MDV, що містять MUL1/MAPL. Відомо, що злиття двох везикул, що містять білки, які беруть участь у біогенезі пероксисом, і мають назву «пероксиди» (peroxin – PEX), ініціюють генерацію незрілих пероксисом. Злиття MDV, що містять MUL1/MAPL, які переносить пероксини PEX3 і PEX14, з везикулою, що походить з ER і містить PEX16, призводить до утворення препероксисомальних структур. Також MDV, що містять MUL1/MAPL, можуть безпосередньо зливатися з пероксисомами. Мутації генів PEX3, PEX14 та PEX16 супроводжуються зниженням представництва функціональних пероксисом та розвитком синдрому Цельвегера (Zellweger syndrome; ORPHA:912).

Везикули мітохондріального походження, які містять супероксиддисмутазу SOD2, доставляють вантаж фагосомам, підтримуючи їхній антибактеріальний потенціал за рахунок дисмутування $O_2^{\cdot -}$ до H_2O_2 , який має виражену бактерицидну дію. Зокрема, показано, що інфікування макрофагів метицилін-резистентним золотистим стафілококом (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA) супроводжується генерацією MDV, навантажених SOD2.

Одномембранні MDV, що містять TOMM20, і двомембранні MDV, що містять PDH, можуть секретуватися з клітини в інтерцелюлярний простір, після перетворення в екзосоми в мульти-

везикулярних тільцях (multivesicular bodies – MVB), які являють собою кислі ендочитарні мультивезикулярні органели.

1.1.6.2. Міжклітинні комунікаційні структури обміну мітохондріями і компонентами

На сьогодні наведені переконливі дані, які свідчать про те, що мітохондрії є не лише інтрацелюлярними органелами, а й міжклітинними комунікаторами. Вони мають здатність до переміщення від клітини до клітини. Основними формами мітохондріальної міжклітинної комунікації вважають переміщення мітохондрій через тунельні нанотрубочки (відео: <https://youtu.be/66j-9JHvL8E>), міжклітинні щільні з'єднання (відео: <https://youtu.be/pkgHV0b7ZHY>) відео: <https://youtu.be/U792BDDNzEs>).

1.1.6.2.1. Міжклітинні контакти обміну мітохондріями

Вперше переміщення мітохондрій між клітинами ссавців через тунельні нанотрубочки (tunneling nanotubes – TNT) продемонстрували Амін Рустом (Amin Rustom) та колеги у 2004 році. За фізіологічних умов відбувається спонтанний двоспрямований трансфер мітохондрій між клітинами, а при патологічних процесах переміщення мітохондрій має цілеспрямований характер, сприяючи підвищенню виживання клітин з мітохондріальною дисфункцією.

Тунельні нанотрубочки є мембранозними трубчастими утвореннями, що з'єднують цитоплазматичні простори двох сусідніх клітин. Стінки TNT складаються з безперервного пучка паралельних F-актинових мікрофіламентів, пов'язаних із мембранними проєкціями. Діаметр TNT коливається від 50 до 1500 нм, а довжина становить від кількох десятків до сотень мікронів. Тунельні нанотрубочки забезпечують міжклітинний обмін між клітинами-донорами та клітинами-реципієнтами різними клітинними компонентами та органелами, у тому числі мітохондріями. Ідентифіковано два основні варіанти формування TNT, один з яких використовується рухомими клітинами, а інший – кліти-

нами, фіксованими в екстрацелюлярному матриксі. Перший варіант характеризується утворенням TNT під час розбіжності рухомих клітин за рахунок розтягування стійкого міжклітинного контакту, що виник у той час, коли ці клітини перебували в близькому положенні одна до одної. Другий варіант являє собою подовження F-актин-позитивного мембранного виступу донорської клітини та його злиття з реципієнтною клітиною або подовження та злиття мембранних виступів як донорської, так і реципієнтної клітини. Просвіт TNT може бути відкритим або закритим цитоплазматичними мембранами обох клітин. Активація процесу формування тунельних нанотрубочок у клітин донорів, якими найчастіше виступають мезенхімальні стовбурові клітини, індукується клітиною-реципієнтом. Виникнення клітинного стресу спричиняє посилення генерації АКМ, вивільнення DAMP та пошкоджених мітохондрій клітинами-реципієнтами. Ці фактори клітинного стресу індукують у клітин донорів експресію лейкоцитарного специфічного транскрипту 1 (leukocyte specific transcript 1 – LST1), який рекрутує на цитоплазматичну мембрану проонкоген, подібний RAS (RAS like proto-oncogene A – RalA), що індукує полімеризацію F-актину та комплементацию мембрани. Полімеризація актину супроводжується елонгацією мікрофіламентів і, як наслідок, призводить спочатку до утворення випинання цитолеми, а потім і до формування TNT, які тягнуться до реципієнтної клітини. Переміщення мітохондрій у TNT забезпечує моторний протеїн кінезин 1. Трансфер мітохондрій переважно має односпрямований характер від здорових клітин до пошкоджених клітин.

Міжклітинні щілинні сполуки (gap junctions – GJ) являють собою з'єднані між собою два напівканали, через які відбувається міжклітинний обмін молекулами масою до одного кДа та органелами. Такий міжклітинний обмін дістав назву «інтерцелюлярна комунікація щілинної сполуки». Формування GJ відбувається лише за дуже близького розташування один до одного зовніш-

ніх мембран двох сусідніх клітин. Відстань між мембранами сусідніх клітин не має перевищувати 2–4 нм. Кожен напівканал GJ (коннексон) складається із шести молекул коннексинів. У людини сімейство коннексинів включає двадцять один протеїн. На поверхні мембрани GJ групуються, утворюючи швидко відновлювані бляшки щілинних сполук. Безперервний синтез та деградація коннексинів обумовлює високу швидкість адаптації тканин до змін навколишнього мікросередовища. Коннексини ідентифіковані в мітохондріях різних типів клітин, включаючи кардіоміоцити, ендотеліоцити коронарних судин, гепатоцитів, астроцитів. Мітохондрії в міковезикулах транспортуються від клітини до клітини через щілинні сполуки.

1.1.6.2.2. Мітохондріальні екстрацелюлярні везикули

Мітохондріальні екстрацелюлярні везикули (mitochondrial extracellular vesicles – MEV) є мембранозв'язаними порожнинними утвореннями, які секретуються клітинами і несуть у собі мітохондріальні білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди (відео: <https://youtu.be/eslOCcFfrjQ>). Мітохондріальні екстрацелюлярні везикули є найважливішим компонентом мітохондріальної міжклітинної комунікації. Мітохондріальні екстрацелюлярні везикули можуть бути представлені везикулами, які включають лише мтДНК, вміст мітохондрій і цілі мітохондрії.

Мітохондрії завантажуються в MEV за допомогою протеїну 1, що містить домен арестину (arrestin domain-containing protein 1 – ARDC1). Екстрацелюлярні везикули доставляють мітохондрії безпосередньо цільовій клітині, тому що їх вміст вивільняється біля або всередині таргетної клітини. Міжклітинний обмін мітохондріями при фізіологічних й особливо при патологічних станах є шляхом порятунку мітохондріального пулу клітин, що зазнають клітинного стресу. Заповнення здоровими мітохондріями, вивільнених із клітин-донорів, пула мітохондрій клітин-реципієнтів зумовлює відновлення енергозабезпечення клітин-реципієнтів. Після міжклітинного переміщення мітохондрій

у клітинах-реципієнтах знижується рівень генерації АМК та концентрації лактату, а також збільшується активність синтезу АТФ. Крім мітохондріального порятунку, вільні позаклітинні мітохондрії беруть участь у регуляції активності запального процесу. Вплив позаклітинних мітохондрій може викликати як протизапальний, так і прозапальний ефект.

Мітохондріальні екстрацелюлярні везикули, які переносять вміст мітохондрій, дістали назву «мітовезикули». Мітовезикули утворюються шляхом відбрунькування структур MVB і секретуються з клітини, коли мембрана MVB зливається з цитолемою клітини. Мітовезикули морфологічно відрізняються від MDV: вони в 10 разів менші за MDV; характеризуються вузьким міжмембранним простором, розміри якого становлять приблизно 6 нм; і позбавлені мітохондріальних рибосом і білків, конститутивно присутніх у мітохондріях, таких як протеїн TOMM20. Мітовезикули є одним із компонентів міжклітинної комунікації. Показано, що під час клітинного стресу за рахунок перенесення мітохондріального вмісту мітовезикули надають протективний вплив на клітини-реципієнти. Розробка методів терапії на основі використання мітовезикул є інноваційним підходом до лікування мітохондріальної недостатності.

1.2. МІТОХОНДРІАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ І ДИНАМІКА

Пул мітохондрій безперервно змінюється через постійні процеси біогенезу, поділу, злиття, мітофагії та транспортних циклів, які визначають морфологію, якість, кількість і розподіл мітохондрій усередині клітин (відео: <https://youtu.be/CIXY-Ns5vks>).

Підтримання оптимального представництва та якості мітохондріального пулу забезпечується балансом протилежно спрямованих процесів: 1) генерації та мітофагії; 2) поділу та злиття мітохондрій.

1.2.1. МІТОХОНДРІАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ

1.2.1.1. Мітохондріальний біогенез

Мітохондріальний біогенез є високоскоординованим процесом підвищення експресії генів мтДНК і генів мітохондріальних компонентів, що кодуються ядерною ДНК. Результатом мітохондріального біогенезу є збільшення маси пулу мітохондрій. Координація експресії генів ядерної ДНК та мтДНК досягається послідовним збудженням каскаду транскрипційних факторів.

Центральними регуляторами транскрипції генів, що беруть участь у біогенезі мітохондрій, вважають протеїни сімейства коактиватора PGC-1, таких як PGC-1 α та PGC-1 β . Молекули протеїнів сімейства коактиватора PGC-1 містять консервативний N- та C-термінальний домени. Його N-термінальний домен взаємодіє з хроматин-ремоделюючими протеїнами, що сприяють транскрипції; а C-термінальний домен має здатність зв'язуватися з активувальним комплексом, який містить протеїн, асоційований з рецептором стероїдного гормону. Біогенез мітохондрій у людини та ссавців переважно активується коактиватором PGC-1 α . Другим фактором, що визначає активацію біогенезу мітохондрій, є нуклеарний фактор E2, подібний до фактора транскрипції 2 bZIP (NFE2 (nuclear factor E2-related factor 2) як bZIP transcription factor 2 – NFE2L2).

Енергодефіцит або фактори, що вимагають підвищення енергозабезпечення (голод, холод, фізичні навантаження), через сенсори енергетичного статусу клітини, зокрема через АМФ-активовану протеїнкіназу PRKA/AMPK, індукують підвищення активності експресії гена PGC1 α . На активність транскрипції гена PGC1 α позитивний вплив має широкий спектр різноманітних факторів, таких як: внутрішньоклітинна концентрація кальцію, Ca²⁺/кальмодулінзалежна протеїнкіназа (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase – CaMK); кальциневрин; β -адренергічні рецептори; оксид азоту (NO); НАД⁺-залежна деацетилаза сиртуїн 1 (sirtuin

1 – SIRT1); коактиватор транскрипції 1, регульований CREB (CREB regulated transcription coactivator 1 – CRT1); протеїн 1, який зв'язує чутливий елемент цАМФ (cAMP responsive element binding protein 1 – CREB); міоцитарний енхансерний фактор 2A (myocyte enhancer factor 2A – MEF2A). Тоді як активація транскрипції гена *PGC1 β* обумовлена лише впливом IL-4 та інтерферону γ (interferon γ – IFN- γ).

Коактиватор PGC-1 α індукує ядерні респіраторні фактори 1 та 2 (nuclear respiratory factor 1, 2 – NRF1, NRF2); естроген-зв'язувальні рецептори (estrogen-related receptor – ERR); рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR). Зі свого боку фактори транскрипції NRF1 і NRF2 індукують експресію генів субодиниць комплексів МДЛ, протеїну транслокази мітохондріальних білків TOMM34, компонентів шляхів біосинтезу глутатіону, металотіонеїну, факторів транскрипції генів мтДНК, наприклад, TFAM. Рецептори ERR- α , ERR- β та ERR- γ регулюють активність різних генних мереж, що беруть участь у метаболізмі жирних кислот та глюкози. Активація рецепторів PPAR посилює експресію генів ядерної ДНК, що кодують мітохондріальні протеїни. Так, рецептори PPAR- α стимулюють ферменти, що беруть участь у β -окисленні жирних кислот і продукції АТФ; PPAR- β/δ підвищують активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази і пригнічують активність глюконеогенезу; PPAR- γ індукують експресію гена роз'єднувального протеїну UCP1 та активність механізмів депонування ліпідів у ліпідних краплях.

Коактиватор PGC-1 β переважно регулює експресію фактору NRF1 (рис. 42).

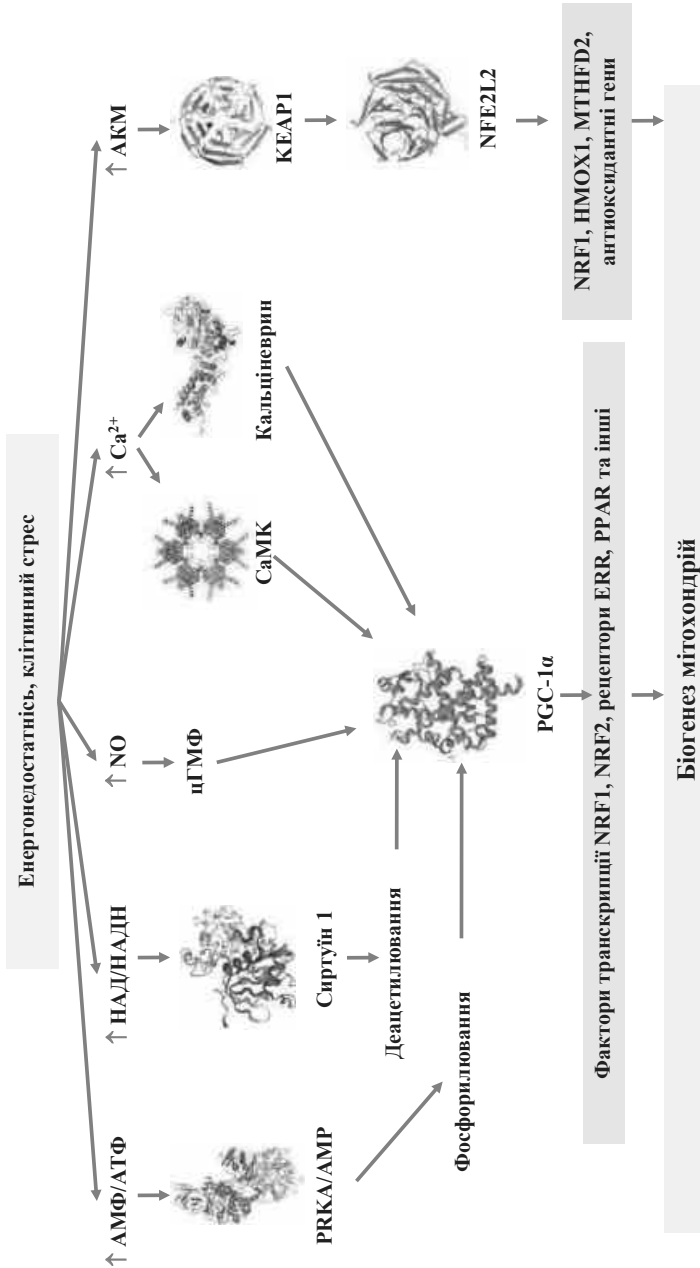


Рис. 42. Мітохондріальний біогенез

Ядерний фактор NFE2L2 належить сімейству Cap-N-Collar регуляторних білків, яке також включає протеїни NRF1, NRF3 та p45NFE2. Чинник NFE2L2 переважно локалізується в цитоплазмі клітини, постійно взаємодіючи зі своїм специфічним інгібітором – протеїном 1, асоційованим з ECH Kelch (Kelch like ECH associated protein 1 – KEAP1). Протеїн KEAP1 своїм Е3-убіквітин-лігазоподібним доменом убіквітинує фактор NFE2L2, що зумовлює його протеасомну деградацію. Підвищення генерації АКМ спричиняє окислення SH груп протеїну KEAP1, що сприяє дисоціації KEAP1 від фактора NFE2L2. Вивільнений протеїн KEAP1 зв'язується з мітохондріальною серин/треоніною протеїнфосфатазою PGAM5 (PGAM family member 5, mitochondrial serine/threonine protein phosphatase – PGAM5), тоді як вивільнений фактор NFE2L2 транслокується до ядра клітини, де створює гетеродимер з невеликим транскрипційним фактором MAF (bZIP transcription factor – MAF). Комплекс NFE2L2/MAF зв'язується із промоторним елементом антиоксидантної відповіді ARE таргетних генів. Комплекс NFE2L2/MAF активує транскрипцію численних генів, що кодують фактори транскрипції, фактори росту, рецептори, протеїни, які беруть участь в антиоксидантному захисті, детоксикації ксенобіотиків, транспорті лікарських речовин, цитопротекції, репарації клітин. Також фактор NFE2L2 індукує біогенез мітохондрій, у тому числі за рахунок активації ядерного фактора NRF1. Активація фактору транскрипції NRF1 та продукція антиоксидантних протеїнів, індукована ядерним фактором NFE2L2, викликає активний мітохондріальний біогенез.

Порушення мітохондріального біогенезу сприяє розвитку метаболічних та нейродегенеративних захворювань.

1.2.1.2. Мітофагія

Мітофагія є окремим випадком аутофагії, яка спеціалізована на селективній деградації пошкоджених або дисфункціональних мітохондрій (відео: <https://youtu.be/DBmKvMWO7h8>). Термін «мітофагія» вперше був запропонований Джоном Дж. Лемастерсом

(John J. Lemasters) у 2005 році. Залежно від механізмів елімінації розрізняють макроаутофагію, мікроаутофагію та шаперон-опосередковану аутофагію. Макроаутофагія характеризується утворенням аутофагосом; мікроаутофагія відрізняється тим, що цитозольний вантаж поглинається безпосередньо лізосомами на прикордонній мембрані за допомогою аутофагічних трубок, котрі опосередковують як інвагінацію матеріалу, так і розщеплення бульбашок у просвіті лізосом; а шаперон-опосередкована аутофагія здійснюється без утворення аутофагосом, лізосоми при шаперон-опосередкованої аутофагії деградують виключно селективні таргетні протеїни.

Серед варіантів мітофагії, результатом якої є елімінація пошкоджених, виснажених та надмірних мітохондрій, розрізняють макромітофагію (мітофагію 1 та 2 типу), мікромітофагію (мітофагію 3 типу). Ефективність мітофагії визначає загальний стан мітохондріального пулу.

Основним варіантом мітофагії є макромітофагія.

Процес макромітофагії являє собою чотири послідовні етапи. На першому етапі в результаті дефіциту поживних речовин, впливу O_2^- , H_2O_2 або інших агентів, що пошкоджують, відбувається зниження функціональної активності мітохондрій. Дисфункціональність мітохондрій ініціює розвиток другого етапу, що характеризується деполяризацією ОММ, що призводить до експресії та рекрутування факторів, які сприяють взаємодії мітохондрії з фагофором. Надалі, на третьому етапі, фагофор покриває мітохондрію, формуючи везикулу, яка дістала назву «амфісома». На завершальному етапі амфісома трансформується в аутолізосому, де відбувається деградація пошкодженої мітохондрії (рис. 43).

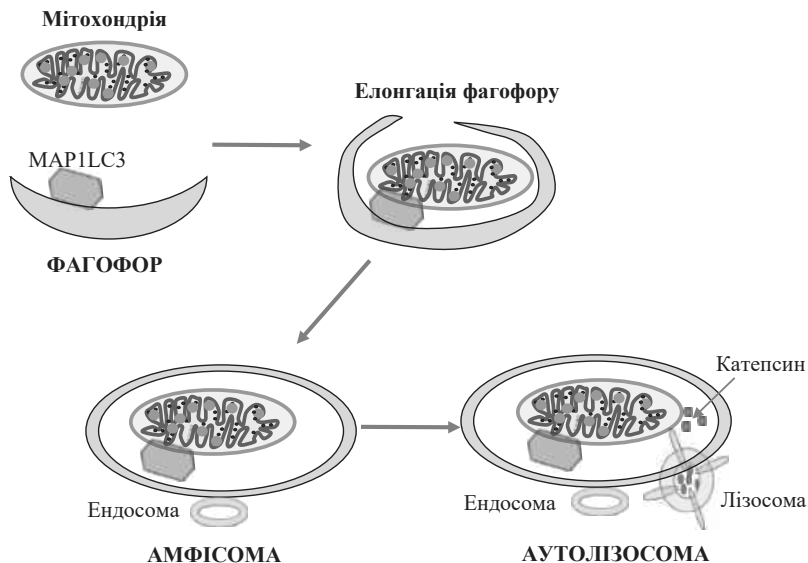


Рис. 43. Макроаутофагія

Нині ідентифіковано два типи макромітофагії: убіквітин-незалежна, або рецептор-опосередкована мітофагія (мітофагія 1 типу); убіквітин-залежна, або рецептор-незалежна мітофагія (мітофагія 2 типу). Макромітофагія 1 типу індукується дефіцитом поживних речовин та гіпоксією; тоді як макромітофагія типу 2 активується сигналами, пов'язаними з пошкодженням мітохондрій (відео: <https://youtu.be/wQiygXRR5OY>; <https://youtu.be/Gc9gx33GvF0>).

Рецептор-опосередкована мітофагія (мітофагія 1 типу) активується мітохондріальними рецепторними білками зовнішньої мембрани мітохондрій, які володіють принаймні одним доменом взаємодії з легким ланцюгом 3 протеїну 1, пов'язаного з мікротрубочками (microtubule associated protein 1 light chain 3 – MAP1LC3), який він є медіатором аутофагії фагофора. Наявність домену зв'язування з MAP1LC3 характерна для рецепторних білків

ОММ, таких як: регулятор 1 аутофагії і бекліну 1 (autophagy and beclin 1 regulator 1 – AMBRA1), протеїн 3, що взаємодіє з Bcl-2 (BCL2 interacting protein 3 – BNIP3), і подібний до нього білок (BCL2 interacting protein 3 like – BNIP3L), протеїн 1, що містить домен FUN14 (FUN14 domain containing 1 – FUNDC1) – і для компонентів IMM, таких як: кардіоліпін та прогібітин 2 (prohibitin 2 – PHB2). Ці активовані рецептори мембран мітохондрій прямо або опосередковано через консервативний мотив LIR зв'язуються з MAP1LC3 передсформованого фагофору, ініціюючи процес мітофагії.

При мітофагії 1-го типу преаутофагічні структури перетворюються на чашоподібні фагофори, які оточують і ізолюють окремі мітохондрії на мітофагосоми, цей процес вимагає кінрази PIK3C/PI3K і часто відбувається спільно з поділом мітохондрій. Фагофор після рекрутування на мітохондрію внаслідок елонгації оточує мітохондрію та утворює амфісому. Зі свого боку амфісома, зливаючись із лізосомою, утворює аутолізосому, в якій під дією катепсинів відбувається деградація секвестрованого мітохондріального матеріалу.

Класична убіквітин-залежна мітофагія або рецептор-незалежна мітофагія 2-го типу може виявлятися двома варіантами: PINK1/PRKN залежною мітофагією та ендолізосомальним кліренсом.

Рецептор-незалежна PINK1/PRKN-залежна мітофагія опосередкована убіквітинпротеїнлігазою E3 PRKN та кіназою PINK1. Ефективність рецептор-незалежної PINK1/PRKN-залежної мітофагії залежить від трьох ключових компонентів: кінрази PINK1, яка виконує роль датчика пошкодження мітохондрій, убіквітинпротеїнлігази PRKN як підсилювача сигналу та убіквітину як ефектору сигналу. Мутації генів *PINK1* та *PRKN* асоційовані з раннім розвитком спадкової ювенільної форми хвороби Паркінсона.

За фізіологічних умов кінказа PINK1 імпортується транслоказним комплексом TOMM/TIM на мітоматриксну сторону IMM, де

вона розщеплюється пресенілін-асоційованою ромбоподібною протеазою (presenilin associated rhomboid like – PARL). Усічена форма молекули PINK1 транспортується назад до цитоплазми клітини й піддається протеасомній деградації. При дисипації $\Delta\psi_m$ мітохондрій, акумуляції неправильно фолдованих протеїнів у мітоматриксі пошкоджених мітохондрій, посиленні генерації АКМ відбувається різке зниження активності PARL, що зумовлює порушення імпорту кінази PINK1 та її накопичення на ОММ. Кіназа PINK1 фосфорилує убіквітин, який рекрутує та активує убіквітинпротеїніліазу E3 PRKN. Після рекрутування на ОММ, ліаза PRKN убіквітинує таргетні протеїни, включаючи MFN, мітохондріальні Rho-гуанозинтрифосфатгідролази, транслоказу зовнішньої мітохондріальної мембрани TOMM20, протеїн VDAC1. Зі свого боку убіквітиновані протеїни ОММ рекрутують убіквітин-зв'язувальні адаптерні протеїни, такі як протеїн, що містить кальцій-зв'язувальний домен і спіральний домен 2 (calcium binding and coiled-coil domain 2 – CALCOCO2), оптиневрин (optineurin – OP3), які, взаємодіючи з MAP1LC3, рекрутують фагофор на дисфункціональну мітохондрію. PINK1/PRKN-залежна мітофагія супроводжується рекрутуванням RAB5-позитивних ранніх ендосом.

При мітофагії 2-го типу після пошкодження поодиноких мітохондрій відбувається стійка деполаризація мембран мітохондрії з подальшим їх PIK3C/PI3K-незалежним злиттям з аутофагічними LC3-місткими структурами і формуванням мітофагосом. Таким чином, на відміну від мітофагії 1-го типу, пригнічення PIK3C/PI3K не блокує мітофагію 2-го типу. Подальший мітофагосомний процесинг відбувається так само як і за мітофагії 1-го типу. Фагофор після рекрутування на мітохондрію внаслідок елонгації оточує мітохондрію та утворює амфісому. Своєю чергою амфісома, зливаючись з лізосомою, утворює аутолізосому, в якій під дією катепсинів відбувається деградація секвестрованого мітохондріального матеріалу.

Мікромітофагія характеризується утворенням везикул MDV, збагачених окисненими мітохондріальними білками, які відбруньковуються і потім інтерналізуються в мультивезикулярні тільця PINK1/PRKN-залежним способом. Мультивезикулярні тільця згодом зливаються з лізосомами, завершуючи гідролітичну деградацію фрагментів мітохондрій.

Мітофагія має цитопротекторну дію, контролюючи загальну генерацію АКМ та продукцію проапоптотичних протеїнів. Таким чином, мітофагія – це механізм тонкого регулювання підтримки мітохондріальної мережі, що відповідає існуючим енергетичним потребам клітини.

1.2.2. МІТОХОНДРІАЛЬНА ДИНАМІКА ТА МІТОХОНДРІАЛЬНА МЕРЕЖА

Зміни мітохондріального пулу, які інтегрують ділення і злиття мітохондрій, що постійно відбуваються, а також процеси внутрішньоклітинного переміщення та позиціонування мітохондрій, дістали назву «мітохондріальна динаміка» (відео: <https://youtu.be/ONmBaw3grr6Y>). Останнім часом як пояснення функціонування мітохондріальної динаміки постулюється модель «поцілуй та біжи», яка передбачає чергування подій ділення та злиття. Ділення мітохондрій спричиняє утворення фрагментованих, уривчастих мітохондрій, тоді як їх злиття зумовлює формування подовжених, трубчастих, взаємопов'язаних мітохондріальних мереж. Зазвичай ділення мітохондрій викликає зниження продукції АТФ, а злиття, навпаки, зумовлює посилення генерації АТФ. Мітохондріальна динаміка обумовлює швидку адаптацію системи мітохондрій до внутрішньоклітинних умов, що змінюються, а також забезпечує такий рівень генерації енергії, який відповідає поточним потребам клітини. Динамічні зміни мітохондріального пулу визначають долю не лише мітохондрії, а й загалом усієї клітини. Порушення поділу та злиття мітохондрій супроводжується надлишковим утворенням великих або дрібних

фрагментованих мітохондрій відповідно. Порушення поділу та злиття мітохондрій безпосередньо впливає на працездатність клітин. Основні протеїни, що беруть участь у подіях поділу та злиття мітохондрій належать до ГТФаз.

1.2.2.1. Мітохондріальна динаміка

1.2.2.1.1. Ділення мітохондрій

Ділення мітохондрій є поділом материнської мітохондрії на дві дочірні мітохондрії, що супроводжується зниженням потенціалу механізмів енергопродукції. Продемонстровано, що розвиток клітинного стресу супроводжується посиленням генерації АМК, які індукують поділ мітохондрій. Ділення мітохондрій відбувається на сайтах MERC і починається з розриву IMM, за яким іде розщеплення ОММ. Розподіл мітохондрій специфічно опосередковується динамін-подібною ГТФазою DNM1L, яка є основним рушієм цього процесу. Інактивація ГТФази DNM1L призводить до колапсу мітохондрій, а нокаут гена *Dnm1l* у мишей супроводжується летальним результатом тварин в ембріональному періоді життя. Процес поділу мітохондрій починається з внутрішньомітохондріальних змін, пов'язаних з мітохондріальним стресом, які супроводжуються експонуванням на ОММ протеїну 1 ділення мітохондрій (fission, mitochondrial 1 – FIS1), мітохондріального фактору поділу (mitochondrial fission factor – MFF), мітохондріальних факторів елонгації 1 та 2 (mitochondrial elongation factor 1 та 2 – MIEF1, MIEF2).

Рецепторні протеїни FIS1, MFF, MIEF1, MIEF2 рекрутують дефосфорильовану кальціневріном ГТФазу DNM1L на поверхню ОММ у місцях розташування MERC. Ймовірно, мітохондрія після первинного рекрутування DNM1L вивільняє не ідентифікований активатор протеїну ER-асоційованого інвертованого форміну 2 (inverted formin 2 – INF2). Протеїн INF2 індукує міозин II, що забезпечує: 1) скорочення актинових ниток, які зв'язують INF2 з мітохондріальним фактором 1 нуклеації актину Spire типу (spire

type actin nucleation factor 1 – SPIRE1C): 2) та вивільнення іонів Ca^{2+} з ER у міжмембранний простір. Скорочення актинових мікрофіламентів, які зв'язують INF2 та фактор SPIRE1C, зумовлює зближення мембран ER та мітохондрії. Протеїн INF2 також індукуює активацію локальної збірки актину навколо мітохондрії до повного оточення мітохондрії актоміозиновою мережею. Підвищення концентрації іонів Ca^{2+} у міжмембранному просторі стимулює нем'язовий міозин II (myosin II – NMII), що призводить до скорочення актинових мікрофіламентів, спричиняючи початкове здавлення мітохондрії. Крім того, міозин II та актин беруть участь у рекрутуванні на мітохондрії та олігомеризації молекул DNM1L. Активация припливу іонів Ca^{2+} з ER через mtCU в мітохондрію викликають підвищення рівня концентрації Ca^{2+} в мітоматриксі, що призводить до деформації IMM, а надалі і локального порушення цілісності IMM. Водночас на OMM у регіоні здавлювання мітохондрії посилюється експресія MFF, MIEF1, MIEF2 і, як наслідок, активується процес рекрутування протеїну DNM1L, молекули якого аутополімеризуються, утворюючи високоолігомеризовані DNM1L-формування. Олігомери DNM1L під впливом кардіоліпіну утворюють великі спіральні структури, що обвивають мітохондрії на ділянці майбутнього поділу. Після рекрутування DNM1L на сайт поділу в місцях локалізації лізосом залучається структура мережі транс-Гольджі (trans-Golgi network – TGN), яка запобігає розгалуженню мітохондрії. Надалі відбувається гідроліз ГТФ протеїну DNM1L, що призводить до констрикції DNM1L-спіральних структур та дисоціації протеїнів MIEF1, MIEF2. Стиснення DNM1L-спіральних структур зумовлює розрив OMM та поділ мітохондрії на дві дочірні мітохондрії (рис. 44).

Під час ділення мітохондрії на її OMM збільшується кількість контактів мітохондрії-лізосоми, які обмежують рухливість та відзначають місце розподілу мітохондрій. На етапі остаточного поділу мітохондрії лізосома вивільняє протеїн 15 сімейства доменів TBC1 (TBC1 domain family member 15 – TBC1D15), який

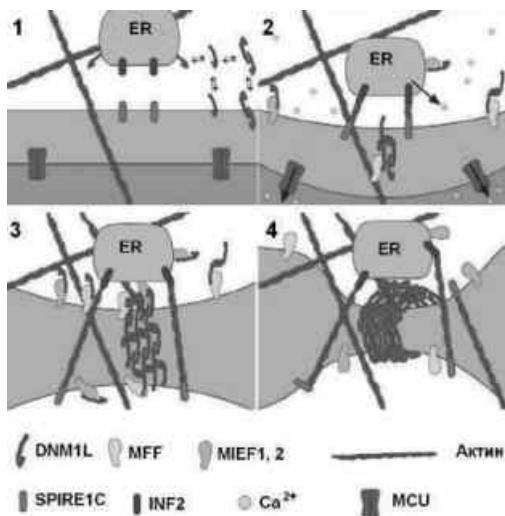


Рис. 44. Ділення мітохондрії [Fenton AR. та співавт., 2021]

Примітка: 1. Перед поділом цитоплазматичний протеїн DNM1L динамічно зв'язується з мітохондріями та ER. 2. Активація INF2 призводить до скорочення актинових ниток, які пов'язують його з мітохондріальним фактором SPIRE1C, викликаючи стиснення мітохондрії. Збільшення активності вивільнення кальцію супроводжується підвищенням рівня його концентрації як у міжмембранному просторі, так і в мітоматриці. Підвищення рівня концентрації Ca^{2+} у міжмембранному просторі індукуює полімеризацію актину на MERC. 3. Підвищення рівня концентрації Ca^{2+} у мітоматриці викликає розрив IMM. Зростання представництва протеїнів MFF, MIEF1, MIEF2 посилює рекрутинг ГТФази DNM1L на ОММ у регіоні MERC. 4. Відбувається аутополімеризація молекул DNM1L з утворенням навколо мітохондрії DNM1L-кільця. Гідроліз ГТФ протеїну DNM1L індукуює стиск DNM1L-кільця, що призводить до розриву ОММ та появи двох самостійних дочірніх мітохондрій.

активується FIS1, і викликає гідроліз ГТФ Ras-родинного білка RAB7 (RAB7, member RAS oncogene). Руйнування зв'язку RAB7 з мітохондрією призводить до дисоціації лізосоми.

Ділення мітохондрій опосередковує розподіл мтДНК за дочірніми мітохондріями.

Залежно від стану мітохондрії розподіл може відбуватися симетричним й асиметричним способом. Здорові мітохондрії з метою підвищення розміру ефективного мітохондріального

пулу піддаються симетричному поділу, а хворі мітохондрії – асиметричному поділу, що є елементом контролю якості мітохондріального пулу. Під час асиметричного поділу пошкоджені компоненти мітохондрій виділяються в окрему мітохондрію, яка елімінується за допомогою мітофагії.

Вважають, що ділення відокремлює дисфункціональні або пошкоджені компоненти від мітохондріальної мережі, що підвищує ефективність мітофагії, полегшуючи поглинання фрагментованих мітохондрій аутофагосомами. Надмірна активність поділу призводить до утворення ізольованих малих мітохондрій, що характеризуються низьким рівнем генерації АТФ. Водночас вважають, що поява маленьких мітохондрій сприяє рівномірному перерозподілу мітохондрій у цитоплазматичному просторі клітини. Також процес ділення мітохондрій в умовах важкого клітинного стресу індукує апоптоз клітин. Необхідно підкреслити, що ділення мітохондрій відбувається у координації з функціонуванням цитоплазматичних, цитоскелетних та органелярних компонентів клітини. Таким чином, ділення мітохондрій сприяє підвищенню рівня контролю якості мітохондріального пулу та раціональному розподілу органел у компартментах клітини.

Мутації гена *DNM1L* призводять до розвитку ізольованої атрофії зорового нерва; а гена *MFF* – до розвитку синдрому Лея або спадкової моторної та сенсорної нейропатії.

1.2.2.1.2. Злиття мітохондрій

Злиття мітохондрій є об'єднанням мітохондрій, яке супроводжується збільшенням енергопродукції. Процес злиття мітохондрій відбувається у вигляді двох послідовних фаз: початкової фази з'єднання ОММ і завершальної фази з'єднання ІММ двох різних мітохондрій.

Злиття ОММ опосередковане представниками сімейства динамінових ГТФаз, такими як мітофузини MFN1 і MFN2. Протеїни MFN1 і MFN2 рекрутуються на мітохондрію, занурюються трансмембранним доменом у ОММ, залишаючи домен ГТФази і спі-

ральний повтор 1 (helical repeat 1 – HR1) N-термінального регіону та спіральний повтор 2 (helical repeat 2 – HR2) С-термінального регіону над поверхню мембрани. Взаємодія термінальних доменів мітофузинів, рекрутованих на різні мітохондрії, викликає гідроліз ГТФ, який спричиняє олігомеризацію молекул MFN, що зумовлює фізичне зближення ОММ цих мітохондрій (рис. 45).

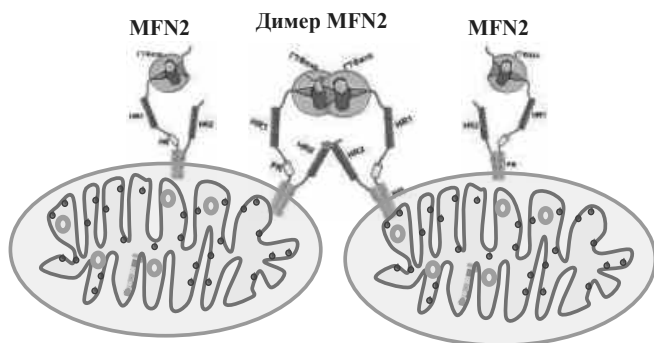


Рис. 45. Злиття ОММ

Взаємодія молекул MFN може бути опосередкована й окисленням цистеїнових залишків, розташованих на їх спіральному повторі HR2 С-термінального регіону, якій виступає у міжмембранний простір. Окислення цистеїнових залишків повтору HR2 зумовлює утворення дисульфідних зв'язків між молекулами MFN та їх олігомеризацію. Для ефективного злиття мітохондрій потрібна одночасна присутність обох протеїнів MFN, які, ймовірно, відрізняються механізмами дії. Вважають, що основну роль у злитті ОММ відіграє MFN1. Зокрема, продемонстровано, що дефіцит MFN1 супроводжується надмірною фрагментацією мітохондрій та появою крихитних мітохондрій, а дефіцит MFN2 призводить до появи сферичних мітохондрій. Протеїн MFN2, ймовірно, більшою мірою регулює експресію субодиниць всіх комплексів МДЛ, оскільки його дефіцит супроводжується зниженням експресії субодиниць комплексів I, II, III та V МДЛ. Водночас

надекспресія MFN2 призводить до посилення злиття мітохондрій, елонгації мітохондріальної мережі, а також перинуклеарної агрегації мітохондрій. Активність MFN1 та MFN2 регулюється посттрансляційними модифікаціями. Протеїни MFN піддаються фосфорилюванню, ацетилюванню, які супроводжуються зниженням їх активності, та убіквітинуванию, що зумовлює їх протеасомну деградацію.

Після зближення OMM двох мітохондрій мітогардини 1 і 2 (mitoguardin 1, 2- MIGA1, MIGA2) рекрутують на OMM фосфоліпазу D6 (phospholipase D family member 6 – PLD6/MitoPLD). Зі свого боку фосфоліпаза MitoPLD гідролізує кардіоліпін OMM сусідньої мітохондрії та сприяє утворенню фузогенної фосфатидної кислоти, опосередковуючи злиття мембран. Виснаження протеїнів MIGA супроводжується фрагментацією мітохондрій (рис. 46).

У процесі злиття IMM беруть участь протеїни атрофії зорового нерва OPA1 та кардіоліпін. Основним молекулярним учасником злиття IMM вважають протеїн OPA1. Ймовірно, на

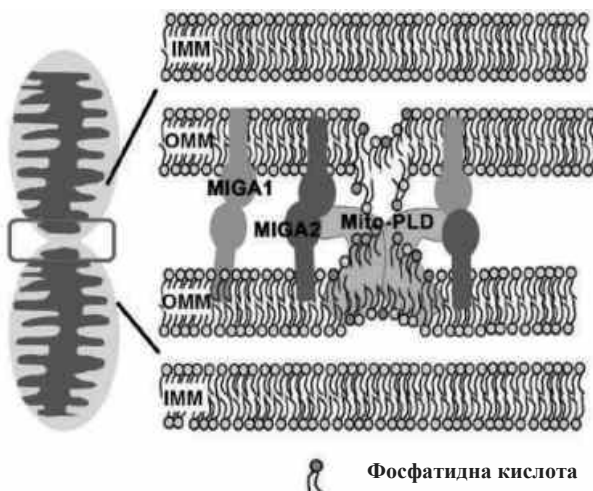


Рис. 46. Роль протеїнів MIGA в процесі злиття мітохондрій
[Zhang Y. та співавт. 2016]

першому етапі злиття IMM відбувається пригнічення цинкової металопептидази OMA1, зумовлюючи накопичення довгих форм l-OPA1 і зниження рівня концентрації коротких форм s-OPA1. Довгі форми OPA1 взаємодіють з кардіоліпіном, що призводить до зміни конформації їх молекули та гідролізу ГТФ, що зумовлює зближення IMM двох різних мітохондрій. Вважають, що зв'язування l-OPA1 з кардіоліпіном та гідроліз ГТФ протеїну OPA1 є ключовими молекулярними подіями, які визначають злиття IMM. Водночас при дослідженні комплементациі показано, що для ефективного мітохондріального злиття необхідні як l-OPA1, так і s-OPA1. Ймовірно, s-OPA1 утворює молекулярний місток між мембранами, що зливаються, за допомогою взаємодії як з l-OPA1, так і з кардіоліпіном, а потім сприяє l-OPA1-залежному злиттю мембран мітохондрій.

Злиття мітохондрій зумовлює об'єднання мітохондріальних компартментів та змішування вмісту «здорових» та частково пошкоджених мітохондрій, що сприяє зниженню рівня клітинного стресу. Злиття мітохондрій може бути як «повним», яке характеризується змішуванням інтегральних мембранних білків, так і «транзиторним», яке відрізняється змішуванням тільки вмісту мітохондриального матриксу. Події транзиторного злиття відбуваються частіше, і вони достатні для підтримки метаболічної компетентності. Надмірна активність процесу злиття мітохондрій перешкоджає мітофагії.

До цього часу не ідентифіковані захворювання людини, пов'язані з мутаціями гена *MFN1*. Мутації *MFN2* є причиною більшості випадків хвороби Шарко–Марі–Тута 2А типу, а мутації гена *OPA1* у 32–90 % випадків асоційовані з аутосомно-домінантною атрофією зорового нерва.

1.2.2.1.3. Внутрішньоклітинне транспортування та позиціонування мітохондрій

Архітектура мітохондріальної системи контролюється взаємодіями мітохондрій із цитоскелетом клітини. Клітинний цитоскелет є динамічною складною мережею мікрофіламентів, мікро-

трубочок, проміжних філаментів і септинів (відео: <https://youtu.be/04k8Aij8vQw>). Мікрофіламенти або актинові нитки, що складаються з двох ланцюгів F-актину, формують лінійні пучки, двовимірні (2D) мережі та тривимірні (3D) гелі. Актинова мережа формує внутрішню архітектуру розподілу органел, морфологію цитолемі, підтримує механічну стабільність клітин і завдяки здатності до скорочення визначає рухливість клітин. Актиноміозинова мережа бере участь у процесах поділу та злиття мітохондрій. Полімеризація актину сприяє поділу мітохондрій, тоді як руйнування F-актину індукує злиття мітохондрій. Мікротрубочки складаються з 13 протофіламентів, що є полімерами α - і β -тубуліна, які формують прямі молекулярні порожнисті циліндричні утворення. Мікротрубочки беруть участь у підтримці структури клітини. Мікротрубочки використовуються моторними білками для спрямованого переміщення вантажу (протеїнів та органел). Проміжні філаменти є неполярними структурами, які підтримують форму клітини, структуру мембран і беруть участь у закріпленні органел у певному компартменті клітини. Септини сприяють організації внутрішньоклітинних компартментів та беруть участь у змінах морфології мітохондрій.

Взаємозв'язок мітохондрій з мікрофіламентами, який опосередкований міозинами 3, 6, 19 (myosin – MYO5, MYO6, MYO19), закріплює органели в певному місці та перешкоджає їх пересуванню (рис. 47); тоді як взаємозв'язок з мікротрубочками, який опосередкований моторними білками, зумовлює цілеспрямоване переміщення органел у внутрішньоклітинному просторі.

Внутрішньоклітинне переміщення мітохондрій відіграє ключову роль у перерозподілі мітохондрій у цитоплазматичному континуумі. Зміни субклітинної локалізації мітохондрій призводить до флуктуацій локального співвідношення АТФ: АДФ та внутрішньоклітинного градієнта енергії. Транспорт мітохондрій до плюс-кінця мікротрубочок, пов'язаного з центром організації мікротрубочок, опосередкований кінезином-1, тоді як переміщення мітохондрій до мінус-кінця, який закріплений у місці зародження

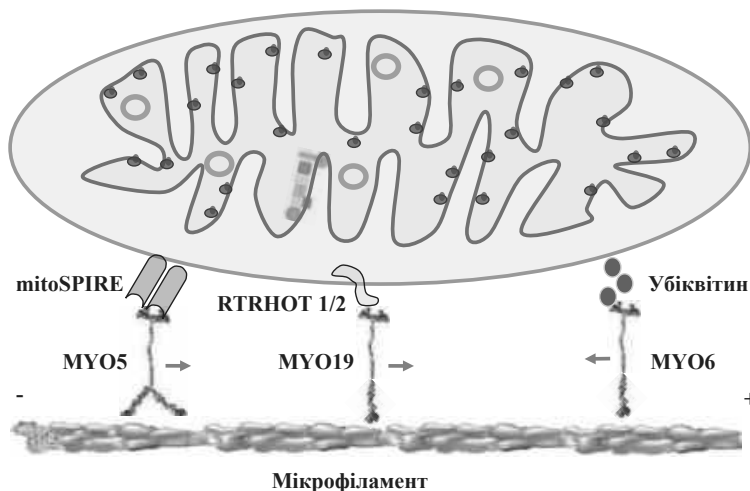


Рис. 47. Взаємозв'язки мітохондрії та мікрофіламентів клітини

мікротрубочок на межі клітини, здійснюється цитоплазматичним динеїном 1 з його партнерським комплексом (відео: <https://youtu.be/y-uuk4Pr2i8>). Моторні протеїни пов'язані з мітохондріями через адаптерні білки (trafficking kinesin protein 1, 2 – TRAK1, TRAK2), які зв'язуються із заякореними у мітохондріях протеїнами RTRHOT 1 і 2 (ras homolog family member – RTRHOT/MIRO) (рис. 48).

Іншими словами, кінезин-1 і динеїн є високопроцесивними моторними протеїнами антеградного і ретроградного мітохондріального транспорту, який визначає просторовий розподіл мітохондрій у клітині.

Мітохондрії можуть зв'язуватися з мікротрубочками також за допомогою синтафіліну (syntaphilin – SNPH), який діє як якір, перешкоджаючи пересуванню мітохондрій.

Основними факторами, які зупиняють переміщення мітохондрій, є висока локальна концентрація іонів Ca^{2+} та надлишок субстратів, необхідних для генерації АТФ. Показано, що зв'язування іонів Ca^{2+} з мотивами домену EF-руки протеїнів RTRHOT 1/2 індукує конформаційні зміни молекули, які порушують вза-

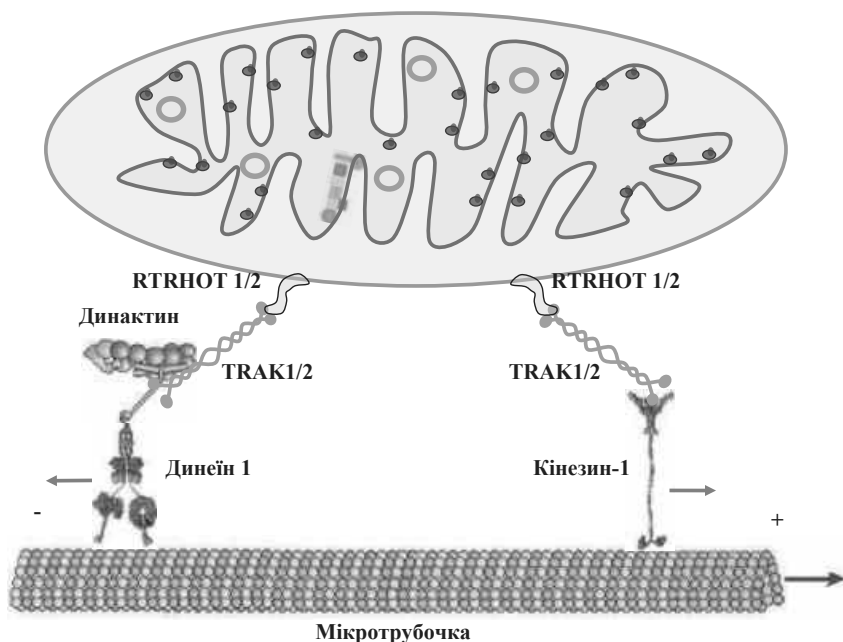


Рис. 48. Транспортування мітохондрії по треку мікротрубочок клітини

емодії моторних протеїнів та мікротрубочок, що призводить до зупинки переміщення мітохондрії.

Таким чином, взаємодія мітохондрій із мікрофіламентами сприяє стійкому позиціюванню мітохондрій на певних сайтах просторового континууму клітини; а функціонування моторних білків спричиняє оптимальний перерозподіл мітохондрій у цитоплазмі клітини.

Вважають, що розвиток нейродегенеративних захворювань може стати безпосереднім наслідком первинних порушень транспортування та позиціювання мітохондрій.

1.2.2.2. Мітохондріальна мережа

В результаті безперервного чергування процесів поділу та злиття мітохондрії утворюють у клітині фактично єдину дина-

мічну трубчасту мережу (рис. 49), структура якої постійно видозмінюється (відео: <https://youtu.be/tWP4XKTQi88>) відповідно до локальних енергетичних потреб клітин (<http://www.rafelski.com/susanne/Research.html>).

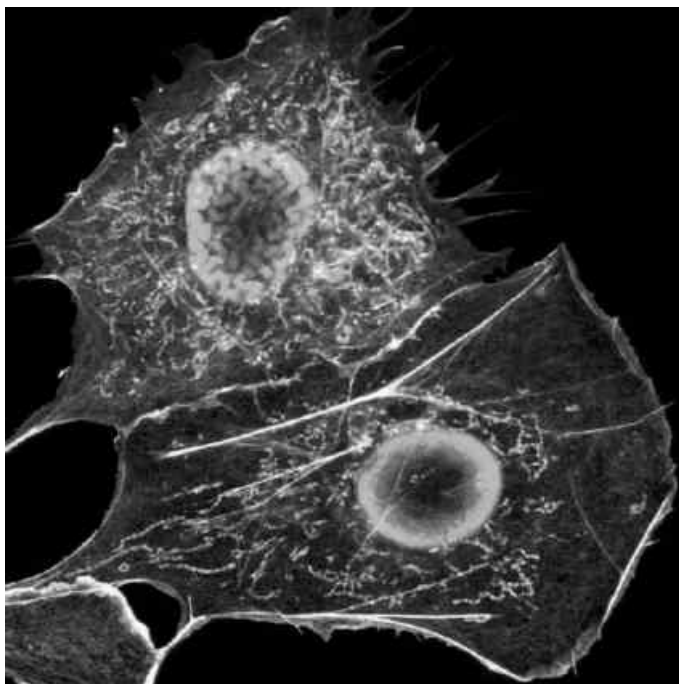


Рис. 49. Мітохондріальна мережа, вкрита щільними актиновими волокнами, у фібробластоподібній «безсмертній» клітині африканської зеленої мартишки (COS-7) [https://twitter.com/stephan_till/status/1482743235911036930]

Мітохондріальна мережа після її виділення з клітини розпадається на окремі фрагменти, які оформлюються у самостійні життєздатні органели.

Необхідно підкреслити, що майже не існує захворювань, які б не супроводжувалися морфологічними або функціональними змінами мітохондріальної мережі.

1.3. ФУНКЦІЇ МІТОХОНДРІЙ

Нині мітохондріальний пул розглядають як висококоординовану систему, яка бере участь в енергозабезпеченні клітин, термогенезі, обміні кальцію, заліза, синтезі гему, вітамінів, стероїдних гормонів. У відповідь реакції мітохондрій на внутрішні та зовнішні стимули визначають виживання клітин, розвиток імунної відповіді та запальної реакції організму.

1.3.1. МІТОХОНДРІАЛЬНА ЕНЕРГОГЕНЕРАЦІЯ

Клітини для здійснення життєдіяльності як джерело енергії переважно використовують процес дефосфорилювання АТФ, основним продуцентом якого є мітохондрії. Утворення АТФ обумовлено мітохондріально-незалежним анаеробним гліколізом у цитоплазматичному просторі та окисненням ацетил-КоА у мітохондріальному ЦТК.

В ході анаеробного гліколізу в цитоплазмі клітини з однієї молекули глюкози утворюється дві молекули піровиноградної кислоти та дві молекули АТФ. У цитоплазмі клітини піруват може бути або відновлений до лактату за допомогою лактатдегідрогенази (lactate dehydrogenase – LDH), регенеруючи НАД⁺ для забезпечення гліколізу, або транслокований у мітохондрії для повного окислення ЦТК. Транспортування пірувату в мітохондрії здійснюється за допомогою мітохондріального піруватного переносника MPC. Мутації генів *MPC1* та *MPC2*, що супроводжуються втратою їх функціональної активності, призводять до розвитку енцефалопатії, м'язової гіпотонії, лактатацидозу та летального результату у внутрішньоутробному або неонатальному періоді життя дитини. У мітохондріальному матриксі піруват окислюється піруватдегідрогеназою PDH з утворенням ацетил-КоА. Піруватдегідрогеназа являє собою мультиферментний комплекс, який складається з трьох каталітичних частин: піруватдекарбоксилази (E1), дигідроліполтрансацитилази (E2) і

дигідроліпоїлдегідрогенази (Е3), та використовує як коферменти: тіамінпірофосфат, ліпоєву кислоту, коензим А (пантотенову кислоту), флавінаденіндинуклеотид (ФАД, рибофлавін) та НАД⁺ (ніацин). Тіамінпірофосфат зв'язується з піруватдегідрогеназою, ліпоєва кислота – з дигідроліпоїлтрансациетилазою, а ФАД – з дигідроліпоїлдегідрогеназою. Ацетил-КоА є не лише продуктом каталітичної активності піруватдегідрогеназного комплексу, а й його прямим інгібітором. Порушення активності PDH є основною причиною первинного лактатацидозу та гіпераланінемії у дітей грудного та раннього віку. Дефіцит PDH спричиняє накопичення пірувату, який в результаті відновлення LDH конверсується в лактат, а за рахунок переамінування перетворюється на ала-нін. Враховуючи, що інгібіторами активності PDH є не тільки ацетил-КоА, а й НАДН та АТФ, піруватдегідрогеназу вважають основними сенсором та регулятором активності ЦТК.

Крім процесу окислення пірувату, найважливішим джерелом ацетил-КоА є β -окислення жирних кислот. У деяких тканинах, наприклад у тканині міокарда, велика частина ацетил-КоА, яка надходить у ЦТК, є продуктом β -окислення жирних кислот. Спочатку жирні кислоти на ОММ трансформуються в жирні ацил-карнітини, які транспортуються в мітохондрію, де перетворюються на жирні ацил-КоА, які піддаються окисленню до ацетил-КоА.

Також ацетил-КоА може бути отриманий з амінокислот і кетонових тіл. Так, кетогенні амінокислоти (лізин та амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, такі як лейцин та ізолейцин) катаболізуються до ацетил-КоА або ацетоацетату. В адипоцитах третина пулу ацетил-КоА утворена з амінокислот з розгалуженим ланцюгом.

1.3.1.1. Цикл трикарбонових кислот

Цикл трикарбонових кислот є завершальним етапом окислення ацетил-КоА, в результаті якого енергія, виділена під час біохімічних реакцій, депонується в НАДН та ФАДН₂ (відео https://youtu.be/H0Q_I2CGsoY) (рис. 50).

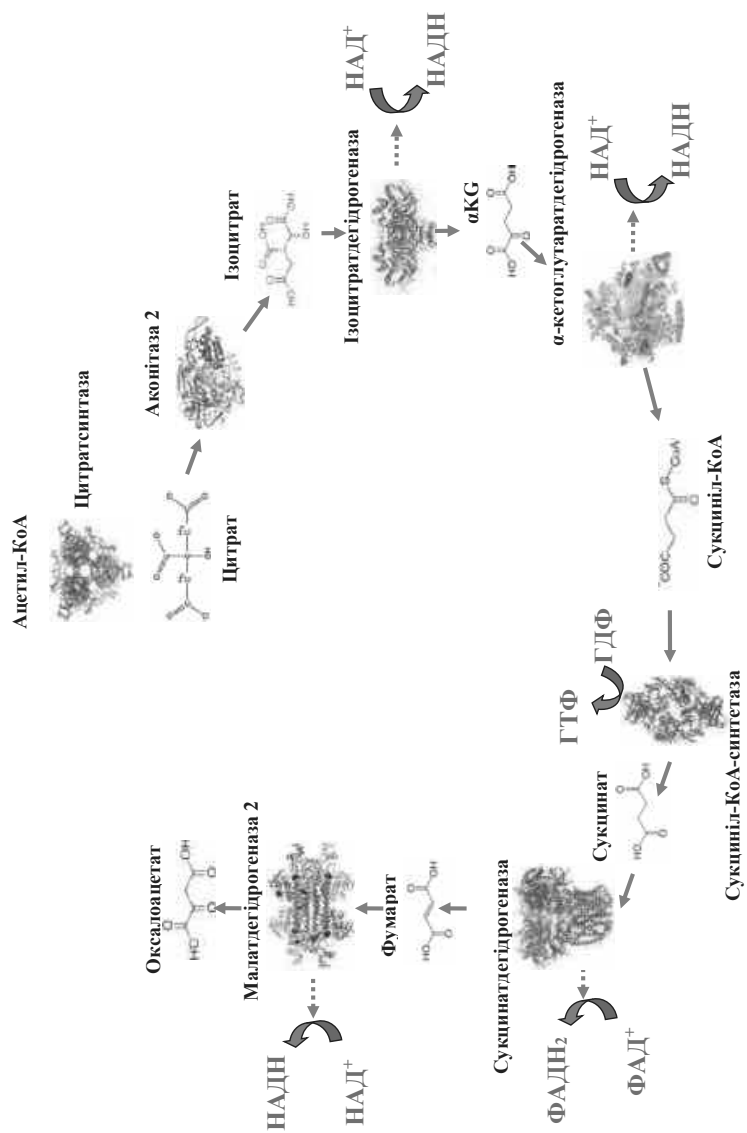


Рис. 50. Крикл трикарбонових кислот

У мітохондріях ацетил-КоА за допомогою цитратсинтази конденсується з оксалоацетатом, зумовлюючи утворення першого субстрату ЦТК – цитрату. Цитрат або окислюється в ЦТК, або експортується цитрат-малатним антипортером SLC25A1 до цитоплазми клітини. У цитоплазмі клітини цитрат за допомогою АТФ-цитрат-ліази (ATP-citrate lyase – ACL) бере участь в утворенні ацетил-КоА та оксалоацетату. Ацетил-КоА використовується при синтезі жирних кислот, стероїдів, глутамату, проліну та аргініну; а оксалоацетат під впливом малатдегідрогенази перетворюється на малат, який імпортується через антипортер SLC25A1 в мітохондріальний матрикс і надходить у ЦТК.

Цитрат в ЦТК піддається ізомеризації, опосередкованої аконітазою 2 (aconitase 2 – ACO2), з утворенням ізоцитрату, який в результаті окисного декарбоксилювання НАД⁺-залежним чином за допомогою мітохондріальної ізоцитратдегідрогенази 3 (isocitrate dehydrogenase 3 – IDH3) або НАДФ⁺-залежним способом за допомогою мітохондріальної IDH2 перетворюється на α KG. Ізоцитратдегідрогеназа 3 є основною IDH, яка пов'язана з ефективним функціонуванням ЦТК. Окисне декарбоксилювання цитрату IDH3 супроводжується відновленням НАД⁺ до НАДН. У подальшому α KG декарбоксилюється α -кетоглутаратдегідрогеназою (α -ketoglutarate dehydrogenase – α -KGDH) до сукциніл-КоА з відновленням НАД⁺ до НАДН. В результаті гідролітичної дії сукциніл-КоА-синтетази (succinyl-CoA synthetase – SCS) сукциніл-КоА розпадається на КоА та сукцинат. Сукцинат за допомогою комплексу сукцинатдегідрогенази (succinate dehydrogenase – SDH) конверсується у фумарат з відновленням ФАД до ФАДН₂. Зі свого боку фумарат під впливом фумаратгідратази (fumarate hydratase – FH) перетворюється на L-малат. Малатдегідрогеназа 2 окислює L-малат до оксалоацетату з відновленням НАД⁺ до НАДН.

Внаслідок функціонування ЦТК з однієї молекули ацетил-КоА утворюється дві молекули CO₂, три молекули НАДН, молекула

ФАДН₂ та молекула ГТФ. Молекули НАДН і ФАДН₂ використовуються мітохондріальним дихальним ланцюгом для утворення АТФ за допомогою ОХРНOS. В процесі ОХРНOS з однієї молекули глюкози утворюється 30 молекул АТФ.

1.3.1.2. Окисне фосфорилування, мітохондріальний дихальний ланцюг

Окисне фосфорилування є кінцевим етапом клітинного аеробного дихання та поєднанням серії окисно-відновних реакцій і фосфорилування аденозиндифосфату (АДФ), які відбуваються виключно в мітохондріях. Окисне фосфорилування починається з екзергонічних процесів, які характеризуються виділенням енергії за рахунок переходу електронів з вищого на нижчий енергетичний рівень, і завершується ендергонічним процесом, який характеризується використанням виробленої енергії при синтезі АТФ з АДФ та Рі.

Мітохондріальний дихальний ланцюг складається з чотирьох комплексів ланцюга електронного транспорту, двох мобільних переносників електронів (убіхінону або коензиму Q та цитохрому c) та комплексу V або АТФ-синтази F₁F₀ (відео: <https://youtu.be/LQmTKxI4Wn4>) (рис. 51).

Ланцюг перенесення електронів розташований на IMM. Електрони від НАДН та відновленого флавінаденіндинуклеотиду (ФАДН₂) потрапляють на комплекси I та II ЛЕТ відповідно і відновлюють убіхінон до убіхінолу.

Від убіхінолу електрони передаються до комплексу III, а потім до Cyt c і в підсумку до молекули кисню (O_2) в комплексі IV. Каталітичні реакції, що відбуваються, супроводжуються вивільненням енергії: комплекс I генерує 52 кДж/моль, комплекс III – 42 кДж/моль, комплекс IV – 100 кДж/моль. Перенесення електронів за градієнтом зниження електрохімічного потенціалу викликає транслокацію іонів H^+ через IMM за допомогою комплексів I, III та IV, які за своєю суттю є протонними помпами. Функціонування цих протонних помп зумовлює підвищення $\Delta\psi$ і градієнта концентрації протонів (pH). У мітохондріях значення $\Delta\psi$ становить приблизно 150 мВ, а рівень ΔpH – менше ніж –60 мВ. Потенціали $\Delta\psi$ і ΔpH становлять протон-рушійну силу, що дорівнює приблизно –210 мВ, енергія якої використовується для синтезу АТФ. Таким чином, ЛЕТ перетворює електрохімічну потенційну енергію НАДН та ФАДН₂ на потенційну енергію у формі хеміосмотичного потенціалу, який використовується для синтезу АТФ.

1.3.1.2.1. Комплекс I

Комплекс I (НАДН: убіхіноноксидоредуктаза) являє собою перший структурний елемент ЛЕТ, який зумовлює перенесення двох електронів від НАДН до убіхінона (ubiquinone – Q) та забезпечує переміщення чотирьох іонів H^+ з N-сторони на P-сторону IMM – з мітоматриксу в просвіт крист мітохондрій (відео: <https://youtu.be/0CbVFHtOcYk>). Комплекс I є першою точкою входу електронів до ЛЕТ. Окислюючи НАДН до НАД⁺ комплекс I підтримує активність ЦТК та механізми β -окислення жирних кислот. В організації структури комплексу I беруть участь 44 різні субодиниці, сім з яких (MT-ND1–7) кодується генами, розташованими на мтДНК. Каталітичне ядро утворюють 14 основних субодиниць, інші субодиниці беруть участь у складанні та підтримці комплексу та вважаються допоміжними або надштатними. Функція більшості надштатних субодиниць залишається невідомою (табл. 19).

Таблиця 19

Компоненти, кофактори і фактори збирання комплексу І ЛЕТ

Субодиниця	Тип субодиниці	Розташування гена	Кофактори	Фактори збирання
NDUFV1	Основна	Ядерна ДНК	FMN і N3 (4Fe-4S) кластер	
NDUFV2	Основна	Ядерна ДНК	N1a (2Fe-2S) кластер	
NDUFS1	Основна	Ядерна ДНК	N1b (2Fe-2S), N4 (4Fe-4S) і N5 (4Fe-4S) кластер	
NDUFS2	Основна	Ядерна ДНК		
NDUFS3	Основна	Ядерна ДНК		
NDUFS7 (PSST)	Основна	Ядерна ДНК	N2 (4Fe-4S) кластер	
NDUFS8 (TYKY)	Основна	Ядерна ДНК	N6a (4Fe-4S) і N6b (4Fe-4S) кластер	
MT-ND1	Основна	мтДНК		
MT-ND2	Основна	мтДНК		
MT-ND3	Основна	мтДНК		
MT-ND4	Основна	мтДНК		
MT-ND4L	Основна	мтДНК		
MT-ND5	Основна	мтДНК		
MT-ND6	Основна	мтДНК		
NDUFA1 (MWFE)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFA2 (B8)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFA3 (B9)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFA5 (B13)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFA6 (B14)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFA7 (B14.5a)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFA8 (PGIV)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFA9 (39 kDa)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFA10 (42 kDa)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFA11 (B14.7)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFA12 (B17.2)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFA13 (B16.6)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFAB1 (SDAP)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFB1 (MNLL)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFB2 (AGGG)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFB3 (B12)	Допоміжна	Ядерна ДНК		

Закінчення табл. 19

Субодинаця	Тип субодинаці	Розташування гена	Кофактори	Фактори збирання
NDUFB4 (B15)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFB5 (SGDH)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFB6 (B17)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFB7 (B18)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFB8 (ASH1)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFB9 (B22)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFB10 (PDSW)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFB11 (ESSS)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFC1 (KFYI)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFC2 (B14.5b)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFS4 (AQDQ)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFS5 (PFFD)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFS6	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFV3	Допоміжна	Ядерна ДНК		

Сформований комплекс убіхіноноксидоредуктази складається з гідрофільного периферичного плеча, який містить два модулі (N і Q), що виступають на 10 нм у мітоматрикс, і гідрофобного мембранного плеча або Р-модуля довжиною 20 нм, який утримує комплекс на IMM. Периферичне плече гідрофобного мембранного плеча розташоване у формі кута, який дорівнює 106°, що надає комплексу І ЛЕТ L-подібну форму (рис. 52).

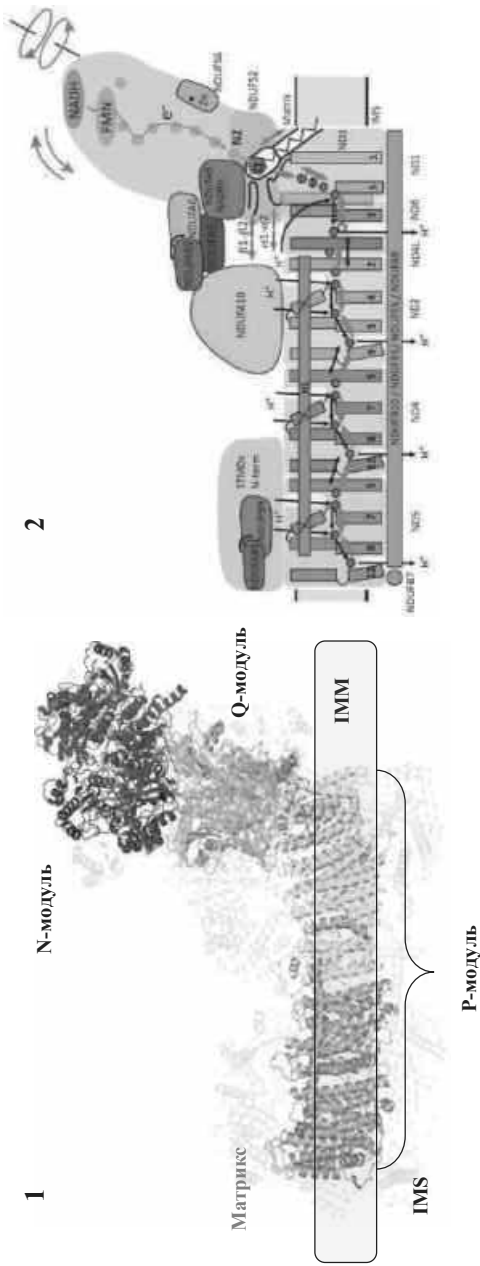


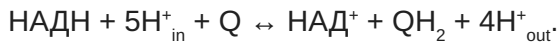
Рис. 52. Будова і функціонування комплексу I ЛЕТ [Fiedorczuk K., Sazanov LA., 2018]
Примітка: 1) модульна архітектура комплексу I; 2) траєкторія руху електронів.

Периферійне плече складається з 7 ядерно-кодованих білків та 30 допоміжних субодиниць, необхідних для стабілізації ферменту та його захисту від дії АКМ. Модуль N, утворений трьома основними субодиницями (NDUFS1, NDUFV1, NDUFV2), містить кофакторний флавінмононуклеотид (ФМН, flavin mononucleotide – FMN), відповідає за зв'язування та окислення НАДН. Модуль Q, сформований чотирма основними пов'язаними з Fe-S кластерами субодиницями (NDUFS2, NDUFS3, NDUFS7, NDUFS8), бере участь у перенесенні електронів на убіхінон. Причому рух електронів у N- та Q-модулях відбувається за Fe-S кластерами.

Мембранний Р-модуль містить сім білків (MT-ND1, MT-ND2, MT-ND3, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND5 та MT-ND6), що кодуються мтДНК. Протеїн MT-ND1 бере участь безпосередньо у відновленні Q до убіхінолу (QH_2), тоді як протеїни MT-ND2, MT-ND4 і MT-ND5 забезпечують перекачування іонів H^+ з мітоматриксу в порожнину крист мітохондрій. У кожній з цих трьох субодиниць міститься два напівканали, які з'єднують N-сторону та Р-сторону IMM з центральною площиною мембрани. Крім цих трьох протонних каналів, існує і четвертий шлях транслокації протонів, який розташований між MT-ND6 і MT-ND4L. Припускають, що забір іонів H^+ з мітоматриксу здійснюється всіма протонними каналами, а вихід протонів у порожнину крист відбувається виключно через MT-ND5.

У кожному каталітичному циклі для відновлення Q до QH_2 комплекс I використовує два електрони НАДН. Акцептором електронів у комплексі I є ФМН, нековалентно пов'язаний із субодиницею NDUFV1 модуля N периферичного плеча комплексу I. Каталітична реакція, що виконується убіхіноноксидоредуктазою, починається з окислення НАДН молекулою ФМН. Надалі електрони з ФМН передаються ланцюжком, що складається з семи Fe-S кластерів, до молекули Q, яка розташовується в кишені, утвореній субодиницями NDUFS2 і NDUFS7 основи гідрофільного плеча. Передача кожного електрона комплексом I

супроводжується вивільненням енергії, що використовується для перекачування двох протонів. В результаті каталітичної реакції, що виконується комплексом I, Q відновлюється до QH_2 і чотири протони перекачуються через IMM з мітоматриксу з низькою концентрацією H^+ в порожнину крист з високою концентрацією H^+ . Загалом каталітична реакція, виконувана комплексом I, може бути виражена так:



Комплекс I є основним сайтом генерації активованих кисневмісних метаболітів ЛЕТ. При витоку електронів від ФМН і 4Fe-4S кластера N2 до молекули O_2 відбувається утворення супероксидного аніон-радикала ($\text{O}_2^{\cdot-}$).

Комплекс I, взаємодіючи зі структурами комплексу III та комплексу IV, може утворювати суперкомплекси ЛЕТ. Вважають, що формування суперкомплексів є неминучим наслідком високої щільності білків на IMM. Утворення суперкомплексів, ймовірно, запобігає надмірності генерації $\text{O}_2^{\cdot-}$.

Мутації генів субодиниць комплексу I чи чинників його складання супроводжуються розвитком важких ПМЦ. Так, мутації генів, що розташовані на мтДНК, призводять до розвитку синдромів Лея, MELAS, LHON; а мутації генів, розташованих на ядерній ДНК, зумовлюють виникнення синдрому Лея, енцефалопатії, лейкодистрофії, кардіоміопатії.

1.3.1.2.2. Комплекс II

Сукцинатдегідрогеназа є інтегральним мембранним комплексом, який бере участь як у ЛЕТ, так і в ЦТК, де здійснює окислення сукцинату до фумарату (відео: <https://youtu.be/SxyDYIITarc>), і є єдиним комплексом ЛЕТ, який не перекачує іони H^+ через IMM. Комплекс II після комплексу I є другою точкою входу електронів з ЛЕТ.

Комплекс II складається з чотирьох субодиниць, які формують модуль гідрофільної головки (SDHA і SDHB), що бере участь в окисленні сукцинату, і гідрофобний мембранний модуль (SDHC, SDHD), що закріплює комплекс II на IMM кристи. Гени всіх компонентів комплексу II розташовані на ядерній ДНК (табл. 20).

Таблиця 20

Компоненти, кофактори і фактори збирання комплексу II ЛЕТ

Субодиниця	Тип субодиниці	Розташування гена	Кофактори	Фактори збирання
SDHA	Основна	Ядерна ДНК	FAD	SDHAF1, SDHAF2, SDHAF3, SDHAF4
SDHB	Основна	Ядерна ДНК	2Fe-2S, 4Fe-4S, 3Fe-4S кластери	
SDHC	Основна	Ядерна ДНК		
SDHD	Основна	Ядерна ДНК		

Гідрофільна голівка комплексу II, що складається з субодиниць SDHA і SDHB, виступає з IMM кристи в простір матриксу мітохондрії. Субодиниця SDHA гідрофільної головки комплексу II ковалентно пов'язана з ФАД, а субодиниця SDHB містить три Fe-S кластери ([2Fe-2S], [4Fe-4S], [3Fe-4S]). У той час як гідрофобний мембранний модуль містять групу гему *b*. Гем *b* розташований між субодиницями SDHC та SDHD і, ймовірно, бере участь у міжмолекулярній комунікації. Гем *b* не бере участі ні в перенесенні електронів від ФАДН₂ до Q, ні в генерації АМК. Субодиниця SDHD містить сайт зв'язування Q поблизу третього Fe-S кластера та гему *b* (рис. 53).

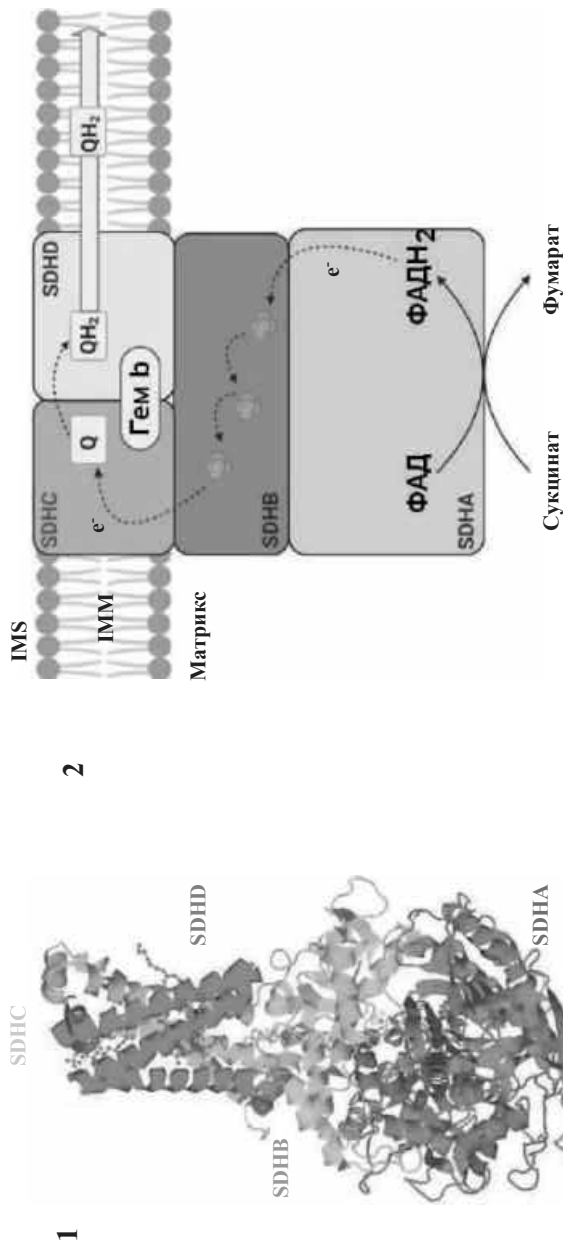


Рис. 53. Будова і функціонування комплексу II ЛЕТ [Bezawork-Geleta A. та співавт., 2017; Fullerton M. та співавт., 2020]

Примітка: 1) структура комплексу II; 2) траєкторія руху електронів.
Позначення: Q – убініон; QH₂ – убінол.

Каталітично активний гетеродимер SDHA/SDHB гідрофільної головки комплексу II, беручи участь у ЦТК, окислює сукцинат до фумарату. Спочатку два електрони, які генеруються при окисленні сукцинату, передаються ФАД, що призводить до утворення ФАДН₂. Надалі з ФАДН₂, пов'язаного із субодиницею SDHB, електрони передаються по ланцюжку 2Fe-2S, 4Fe-4S, 3Fe-4S кластерів на убіхінон, який асоційований із субодиницею SDHD мембранного модуля. В результаті цієї реакції Q відновлюється до QH₂, який надалі передає електрони комплексу III. Каталітична реакція, що виконується комплексом II, може бути представлена так:



Функціональна недостатність комплексу II призводить як до акумуляції сукцинату, так і до генерації АКМ. Мутації генів *SDHAF1*, *SDHA* лежать в основі енцефаломіопатії та лейкоенцефалопатії, а генів *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* і *SDHAF2* асоційовані зі спадковими парагангліомами, феохромоцитомами.

1.3.1.2.3. Комплекс III

Комплекс III (убіхінол: цитохром с оксидоредуктаза) – це гомодимерний комплекс, який є центральною ланкою ЛЕТ, що здійснює перенесення двох електронів комплексами I і II від убіхінолу, відновленого з убіхінону, до солютабного Cyt c (відео: <https://youtu.be/c4Vb15aT9E8>). Комплекс III, крім перенесення електронів до Cyt c, здійснює відновлення Q, перекачування іонів H⁺ в порожнину кристи та бере участь у генерації супероксидного аніон-радикала. Цитохром с оксидоредуктаза людини складається з 11 компонентів, що кодуються генами, розташованими на ядерній ДНК, та одного протеїну – цитохрому b, ген *MT-CYB* якого розташований на мтДНК (табл. 21).

Таблиця 21

Компоненти, кофактори і фактори збирання комплексу III ЛЕТ

Субодинаця	Тип субодинаці	Розташування гена	Кофактори	Фактори збирання
UQCRC1	Допоміжна	Ядерна ДНК		BCS1L, UQCC1, UQCC2, UQCC3, HIGD1A, LYRM7, TTC19, BRAWNIN
UQCRC2	Допоміжна	Ядерна ДНК		
MT-CYB (цитохром <i>b1</i>)	Основна	мтДНК	Гем <i>bL/bH</i>	
CYC1 (цитохром <i>c</i>)	Основна	Ядерна ДНК	Гем <i>c1</i>	
UQCRFS1 (RISP)	Основна	Ядерна ДНК	2Fe-2S кластер	
UQCRB	Допоміжна	Ядерна ДНК		
UQCRQ	Допоміжна	Ядерна ДНК		
UQCRH	Допоміжна	Ядерна ДНК		
UQCR10	Допоміжна	Ядерна ДНК		
UQCR11	Допоміжна	Ядерна ДНК		
Субодинаця 9	Допоміжна	Ядерна ДНК		

Каталітичний центр цитохром с оксидоредуктази складається з трьох основних субодинаць: цитохрому *b*, цитохрому *c* та протеїну Rieske (UQCRFS1 або RISP). Субодинаця цитохрому *b* має два сайти зв'язування хінонів – сайт відновлення хінонів (Q_i або Q_N) та сайт окислення хінолів (Q_o або Q_P), розташованих з протилежних сторін молекули. В IMM субодинаця цитохрому *b* зорієнтована таким чином, що сайт відновлення хінонів Q_i розташовується на N-стороні IMM, а сайт окислення хінолів Q_o – на P-стороні IMM. Субодинаці цитохрому *c* і UQCRFS1 беруть участь у перенесенні електронів від сайту Q_o цитохром с оксидоредуктази до молекули Cyt c (рис. 54).

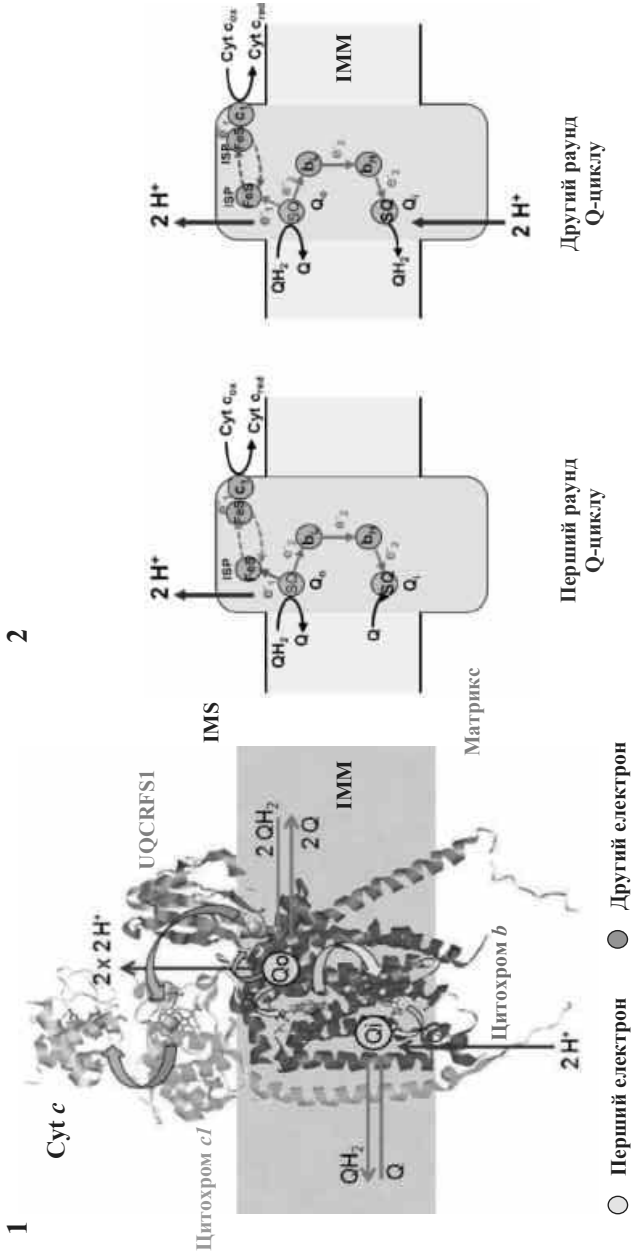
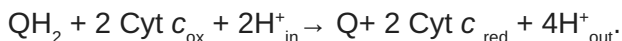


Рис. 54. Будова і функціонування комплексу III ЛЕТ [Meunier В. та співавт., 2013; Mazat JP. та співавт., 2020]

Примітка: 1) структура комплексу III; 2) Q-цикл.
Позначення: Q – убініон; QH₂ – убініол; SQ – семіхінон.

Сукупність послідовних реакцій, що їх здійснює комплекс III, називається Q-циклом. Відомо, що QH_2 несе два доступні електрони, однак $Cyt\ c$ одночасно може прийняти тільки один електрон. Для подолання цієї невідповідності комплекс III використовує феномен електронної біфуркації, що характеризується рухом двох електронів, які передаються молекулою QH_2 , за різними траєкторіями. Розрізняють два раунди Q-циклу. У першому раунді Q-циклу здійснюється передача двох електронів з молекули QH_2 на комплекс III. Особливості молекулярної архітектури комплексу III сприяють біфуркації траєкторії руху цих електронів. Один електрон спрямовується на $2Fe-2S$ кластер протеїну Rieske, який пов'язаний з високопотенційним ланцюгом, а інший електрон – на гем bL цитохрому b , який пов'язаний з низькопотенційним ланцюгом. Так, перший електрон від молекули QH_2 акцептується сайтом Qo $2Fe-2S$ кластеру протеїну Rieske. Втрата цього електрона QH_2 окислює його до нестабільного семіхінону (SQ). Отриманий електрон протеїном Rieske переноситься на субодиницю цитохрому $c1$ і надалі на гем сольотабного переносника електронів окисленого $Cyt\ c$, який після акцепції електрона у відновленому вигляді починає переміщатися поверхнею мембрани кристи в бік комплексу IV. Долаючи відстань приблизно 10–20 нм, молекула $Cyt\ c$ досягає комплексу IV і передає йому електрон. Другий електрон передається вже з нестабільного семіхінону гему bL , а потім гему bH на сайті цитохрому $Q_i\ b$, що спричиняє відновлення убіхінона до нестабільного SQ. Семіхінон на Qo -сайті комплексу III є одним з 11 відомих мітохондріальних джерел радикала $O_2^{\cdot-}$. У другому раунді Q циклу передача ще одного електрона на сайт Q_i супроводжується відновленням нестабільного SQ до QH_2 . Відновлений QH_2 переміщається від N-сторони до P-сторони IMM і взаємодіє з сайтом комплексу Qo III. Q-цикл супроводжується перекачуванням чотирьох протонів у порожнину мітохондріальних крист. Вважають, що електронна біфуркація в комплексі III

підвищує ефективність генерації протон-рушійної сили ЛЕТ приблизно на 20 % без будь-яких змін загального потоку електронів. Каталітична реакція, що виконується комплексом III, може бути подана в такому вигляді:



Більшість димерів комплексу III фізично взаємодіє з субодинами комплексів I і IV, утворюючи респіраторні суперкомплекси.

Зниження активності комплексу III на 80 % призводить до помітного зниження синтезу АТФ у тканині серця, але не в інших тканинах організму. Більшість мутацій, які призводять до порушення функціонування комплексу III, пов'язані з геном МТ-СІВ мтДНК, і виявляються кардіоміопатіями та синдромом MELAS.

1.3.1.2.4. Комплекс IV

Комплекс IV (цитохром с оксидаза) складається з 14 субодиниць та є кінцевим етапом ЛЕТ, яка переносить електрони від Cyt c до молекулярного O_2 (відео: <https://youtu.be/AD0qTgT-gfI>). Три основні субодиниці (МТ-СО1, МТ-СО2 та МТ-СО3) кодується генами, розташованими на мтДНК, а решта 11 кодується генами, розташованими на ядерній ДНК (табл. 22).

Таблиця 22

Компоненти, кофактори та фактори збирання комплексу IV ЛЕТ

Субодиниця	Тип субодиниці	Розташування гена	Кофактори	Фактори збирання
МТ-СО1	Основна	мтДНК	Cu_B , Mg^{2+} , гем a/a_3	СЕР89, СМС1, СМС2, СОА1, СОА2, СОА3, СОА5, СОА6, СОА7, СОА8, СОХ10, СОХ11, СОХ14, СОХ15, СОХ16, СОХ17, СОХ18, СОХ19, СОХ20, СОХ23, СОХ24, FASTKD2, HIGD1A, HIGD2A, IMP1, IMP2, LRPPRC, MITRAC7,
МТ-СО2	Основна	мтДНК	Cu_A	
МТ-СО3	Основна	мтДНК		
СОХ4	Допоміжна	Ядерна ДНК		FASTKD2, HIGD1A, HIGD2A, IMP1, IMP2, LRPPRC, MITRAC7,
СОХ5А	Допоміжна	Ядерна ДНК		
СОХ5В	Допоміжна	Ядерна ДНК	Zn^{2+}	
СОХ6А	Допоміжна	Ядерна ДНК		
СОХ6В	Допоміжна	Ядерна ДНК		

Закінчення табл. 22

Субодинаця	Тип субодинаці	Розташування гена	Кофактори	Фактори збирання
COX6C	Допоміжна	Ядерна ДНК		MDJ1, MR-1S, MSS2, OMA1, OXA1, PET54, PET100, PET111, PET117, PET122, PET494, PNT1, SCO1, SCO2, SOM1, SSC1, SURF1, TAC01, TMEM177
COX7B	Допоміжна	Ядерна ДНК		
COX7C	Допоміжна	Ядерна ДНК		
COX8B	Допоміжна	Ядерна ДНК		
COX7A	Допоміжна	Ядерна ДНК		
NDUFA4	Допоміжна	Ядерна ДНК		

Субодинаця MT-CO1 містить три простетичні групи: два геми а-типу (a і a_3) і центр В, що містить мідь (Cu_B). Гем a_3 та центр Cu_B утворюють біядерний центр Fea_3/Cu_B , де гем a_3 пов'язує O_2 , а каталітичний центр Cu_B відновлює O_2 до води (H_2O). Субодинаця MT-CO2 має центр А, що містить мідь (Cu_A), який є первинним акцептором електронів з солютабного Cyt c. Некаталітична субодинаця MT-CO3 регулює перенесення молекули O_2 на активний сайт. Інші позаштатні субодинаці (COX4, 5A, 5B, 6A, 6B, 6C, 7A, 7B, 7C, 8A) відіграють структурну роль стабілізації комплексу (рис. 55).

При кожному каталітичному циклі цитохром с оксидази чотири відновлені молекули Cyt c послідовно передають по одному електрону центру Cu_A субодинаці MT-CO2. З центру Cu_A електрон переноситься через гем а гему a_3 субодинаці MT-CO2. Кожне електронне перенесення в біядерний центр Fea_3/Cu_B призводить до вилучення двох протонів з матриксу мітохондрії. Перенесення чотирьох електронів із молекул Cyt c на гем a_3 зумовлює відновлення O_2 з утворенням двох молекул H_2O . Енергія, одержувана внаслідок відновлення кисню, використовується для переміщення чотирьох протонів через IMM у порожнину мітохондріальних крист. У реакції відновлення O_2 , що каталізується цитохром с оксидазою, розрізняють окислювальну та відновлювальну фази (рис. 56).

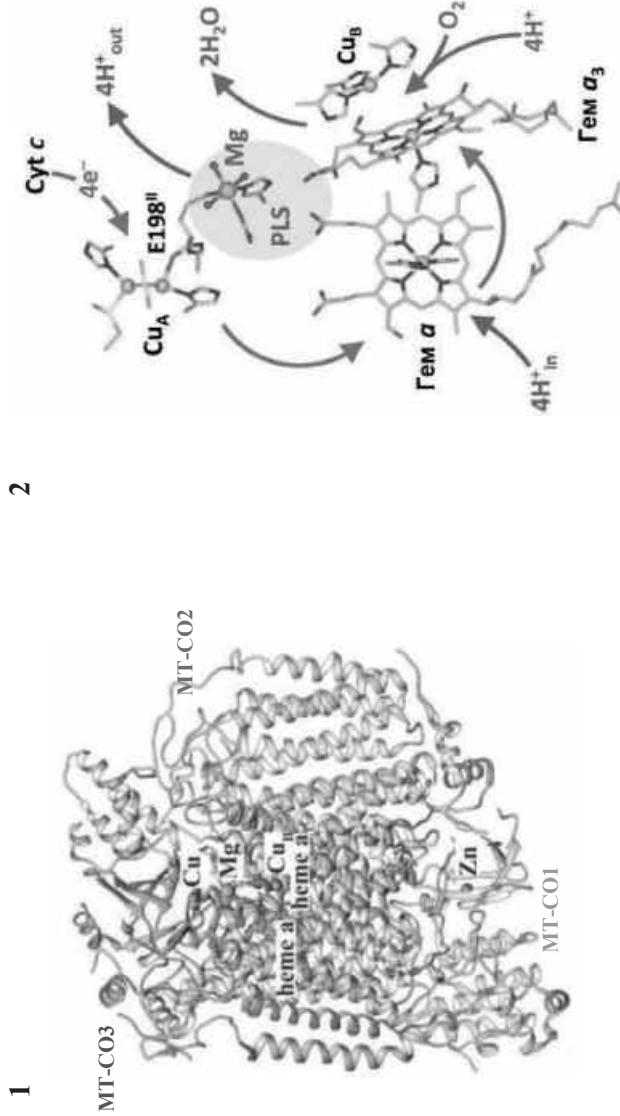


Рис. 55. Будова і функціонування комплексу IV ЛЕТ [Swaminathan AB., Gohil VM., 2022; Ishigami I. та співавт., 2023]

Примітка: 1) структура комплексу IV; 2) траєкторія руху електронів.

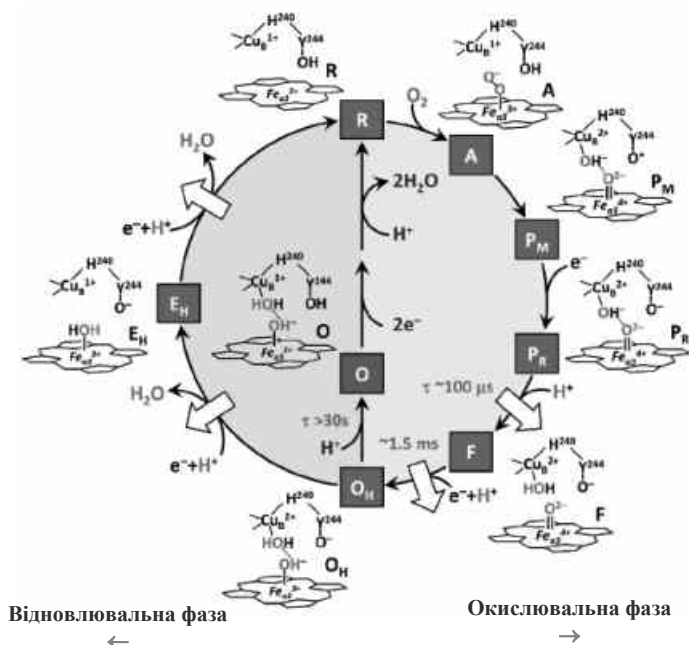


Рис. 56. Реакція відновлення кисню, каталізована цитохром с оксидазою [Ishigami I. та співавт., 2023]

Примітка: Ініціація реакції обумовлена зв'язуванням O_2 з відновленим ферментом (R). Після перенесення другого електрона на гем a_3 іон заліза взаємодіє з молекулою кисню. Сполука комплексу IV з O_2 спричиняє утворення його окисненої форми – проміжного кисневого адукту, що дістав назву «з'єднання А» з електронною конфігурацією $Fe^{3+}-O_2$. Приймаючи два електрони та два протони, з'єднання А через проміжні сполуки Р і F переходить в окиснений стан ОН. За цієї окислювальною фазою реакції йде відновна фаза, в результаті якої ОН за рахунок прийняття двох додаткових електронів і двох протонів субстрату Fea_3/CuB відновлюється до стану R. Під час реакційного циклу щоразу, коли електрон і протон субстрату входять у Fea_3/CuB , один протон переміщується через IMM у порожнину кристи.

Таким чином, за один каталітичний цикл комплексу IV у порожнину кристи з мітоматриксу перекачується чотири протони та утворюється дві молекули H_2O . Каталітична реакція, що виконується комплексом IV, може бути представлена так:



Мутації генів компонентів комплексу IV клінічно проявляються міопатіями, синдромом Лея та поліорганною недостатністю.

1.3.1.2.5. Респірасоми

Комплекси ЛЕТ, взаємодіючи один з одним, утворюють великі, супрамолекулярні структури – суперкомплекси. Різні комбінації окремих комплексів ЛЕТ можуть створювати різні типи суперкомплексів, а суперкомплекси, що повністю виконують функцію ЛЕТ, дістали назву «респірасоми».

Респірасома є суперкомплексом, що складається з респіраторних комплексів I, III і IV (відео: <https://youtu.be/zcfXXumewzo>). Перенесення електронів між трьома комплексами опосередковується двома переносниками електронів – убіхіноном та Cyt c. Найбільш вивченими респірасомами є суперкомплекс SC(I+III2+IV) та мегакомплекс MC(II2+III2+IV2) (рис. 57).

Респірасоми, як і інші суперкомплекси, є динамічними утвореннями, які можуть бути деконструйовані, перебудовані та реконфігуровані залежно від метаболічних умов та доступності субстратів. Структурні особливості респірасом спричиняють зменшення довжини траєкторії руху переносників електронів. Продемонстровано, що комплекси респірасом обмінюються між собою молекулою убіхінону не тільки позареспірасомним, але й внутрішньореспірасомним шляхом; а позитивно заряджений Cyt c переміщається в режимі ковзання по негативно заряджених поверхнях комплексів III2 і IV. Враховуючи, що респірасоми мають власні переносники електронів, такі як убіхінон і Cyt c, вони здатні функціонувати як незалежні біоенергетичні одиниці. За рахунок компактності архітектури респірасоми знижується рівень витоку електронів та мінімізується активність генерації АКМ. Кількість представництва респірасом високо асоційовано з імовірністю розвитку патологічних

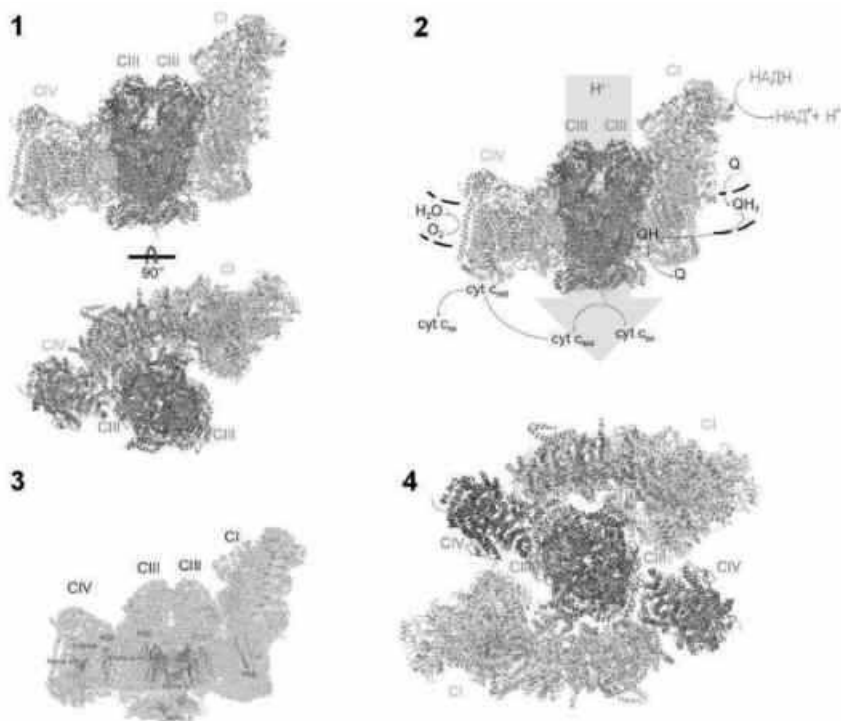


Рис. 57. Структури SC (I + III₂ + IV) і MC (I₂ + III₂ + IV₂) [Wu M. та співавт., 2020]

Примітка: 1) структура людського SC (I + III₂ + IV), ID PDB: 5XTH; 2) транслокація субстрату в SC(I + III₂ + IV); 3) кофактори SC(I + III₂ + IV); 4) структура MC (I₂ + III₂ + IV₂), ID PDB: 5XTI.

процесів. Продемонстровано, що навіть помірне зниження пулу респірасом сприяє прогресуванню різних захворювань нервової, серцево-судинної системи.

1.3.1.2.6. Комплекс V

Комплекс V – АТФ-синтаза F_1F_0 – є молекулярною роторною наномашиною, яка, використовуючи протон-рушійну силу, синтезує або гідролізує АТФ (відео: <https://youtu.be/kXpzp4RDGJI>). За

відкриття каталітичного механізму синтезу АТФ Пол Делос Бойєр (Paul Delos Boyer), Джон Ернест Вокер (John Ernest Walker) та Єнс Кристіан Скоу (Jens Christian Skou) були відзначені Нобелівською премією з хімії у 1997 році. Окрім участі у синтезі АТФ комплекс V контролює морфологічні трансформації мітохондрій. Мітохондріальна АТФ-синтаза F_1F_o складається з 29 білків, два з яких (АТФ6 та АТФ8) кодуються генами, розташованими на мтДНК (табл. 23).

Таблиця 23

Компоненти, кофактори і фактори збирання комплексу V

Субодинаця	Ранг субодинаці	Розташування гена	Кофактори	Фактори збирання
α (ATP5A1)	Основна	Ядерна ДНК		АТРАF1, АТРАF2, C7orf55, TMEM70, TMEM242
β (ATP5B)	Основна	Ядерна ДНК		
γ (ATP5C1)	Основна	Ядерна ДНК		
δ (ATP5D)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
ϵ (ATP5E)	Основна	Ядерна ДНК		
OSCP (ATP5O)	Основна	Ядерна ДНК		
b (ATP5F1)	Основна	Ядерна ДНК		
F6 (ATP5J)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
d (ATP5H)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
a (MT-ATP6)	Основна	мтДНК		
ATP8 (MT-ATP8, A6L)	Допоміжна	мтДНК		
DAPIT (USMG5)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
6.8PL (C14orf2)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
f (ATP5J2)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
c (ATP5G1, G2, G3)	Основна	Ядерна ДНК		
e (ATP5I)	Допоміжна	Ядерна ДНК		
g (ATP5L)	Допоміжна	Ядерна ДНК		

Структурно комплекс V складається з двох функціонально різних доменів: головного домену F_1 , де здійснюється синтез АТФ, і домену F_o , відповідального за транслокацію протонів із порожнини крист у мітоматрикс (рис. 58).

Гідрофільний домен F_1 містить по три копії субодиниць α і β ($\alpha\beta\beta$), по одній копії субодиниць γ , δ , ϵ і протеїн, що має чутливість до інгібуючої дії олігоміцину (oligomycin sensitivity-conferring protein – OSCP). Субодиниці α і β містять нуклеотидзв'язувальний домен і N-термінальний домен β -бочки. Субодиниці α і β , чергуючись між собою, утворюють гексамерне кільце $\alpha_3\beta_3$ з центральною порожниною, яке заповнюється частиною субодиниці γ . Усі субодиниці α і β гомологічні, але тільки одна субодиниця β має каталітичну активність. Домен F_1 виступає над поверхнею мембрани приблизно на 11 нм і через свою кулясту форму названий сферичною головкою, діаметр якої становить приблизно 8 нм.

Гідрофобний домен F_0 людини складається з восьми субодиниць c , субодиниці a , двох вбудованих у мембрану субодиниць b і надкомплектних субодиниць $F6$, d , $DAPIT$ (diabetes associated protein in insulin-sensitive tissue). Найбільшим гідрофобним компонентом домену F_0 є субодиниця a , основною роллю якої є проведення протонів через IMM (рис. 59). Субодиницю a пронизують під кутом в 70° два не зв'язані між собою протонні канали: канал входу і канал виходу протонів. Ці протонні канали, враховуючи, що довжина кожного з них становить приблизно

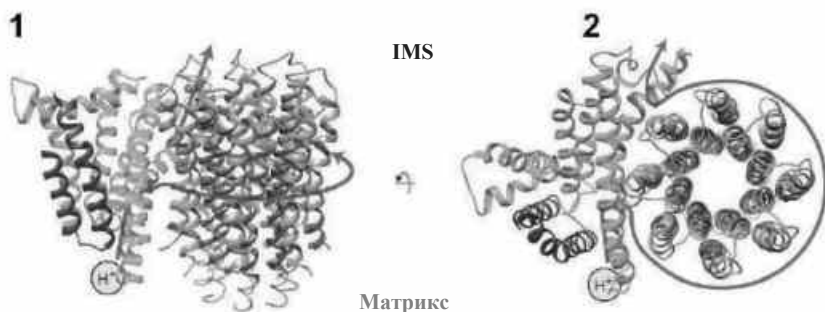


Рис. 59. Модель транслокації протонів [Zhou A. та співавт., 2015]

Примітка: 1) пряма проєкція домену F_0 ; 2) проєкція домену F_0 з боку мітома-триксу. Субодиниця a (зелена) разом з α -спіралями субодиниці b (червона) формує напівканали трансмембранної транслокації протонів.

половину значення товщини IMM, дістали назву «напівканали». Напівканали входу та виходу протонів розділені аргініновим залишком (Arg¹⁸⁹) субодиноці α . Відстань між закінченням напівканалу входу та початком напівканалу виходу протонів у субодиноці α становить близько 6 Å. Вихідний напівканал закінчується у вигляді вирви, що дозволяє протонам легко вивільнятися в мітоматрикс.

Вісім субодиноць c , кожна з яких являє собою α -спіральною шпильку, утворюють кільцеподібний олігомер (c -кільце). Молекула субодиноць c у центрі своєї спіралі 2, яка позиціонується в середині ліпідного бішару IMM, містить високо консервативний залишок глутамату (Glu⁵⁸), який має здатність безпосередньо зв'язувати протони. Бочкоподібна форма c -кільця конгруентна увігнутій поверхні спіральної шпильки α_5 - α_6 субодиноць α . Гідрофобний домен F_0 у мембрані мітохондрії оточений пулом кардіоліпіну (відео: https://youtu.be/fxe_Yn-GhoE). Вважають, що молекули кардіоліпіну, розташовані навколо c -кільця, відіграють роль мастила, знижуючи рівень тертя, що виникає при обертанні; а молекули кардіоліпіну, розташовані поблизу субодиноць a , беруть участь у забезпеченні протонами АТФ-синтази F_1F_0 .

Каталітична головка, яка утворена доменами F_1 і F_0 , пов'язана між собою обертовим центральним стеблом, сформованим субодиноцями γ , δ і ϵ , і стаціонарним периферичним стеблом, утвореним субодиноцями F_6 , α (MT-ATP6), b , d , e , f , g і OSCP.

Центральне стебло АТФ-синтази F_1F_0 простягається вгору від поверхні IMM приблизно на 45 Å і потім проникає у гексамер $\alpha\beta\gamma$ вздовж його центральної осі. Основним компонентом обертового центрального стебла є субодиноця γ , яка міцно, але зворотно прикріплена до c -кільця, субодиноць δ і ϵ , що додатково посилює взаємодію центрального стебла з октамерним c -кільцем. Молекула субодиноць γ складається з N-термінального глобулярного «ніжного» домену, який стикається з субодиноцями δ , ϵ і c -кільцем домену F_0 ; антипаралельного спірального домену,

що проходить через ядро гексамеру $\alpha\beta_3$; та С-термінальної подовженої α -спіралі, яка заповнює гідрофобний рукав гексамеру $\alpha\beta_3$, утворений петлями шести субодиниць α та β (відео: <https://youtu.be/0wLWiY1Xoko>) (рис. 60).

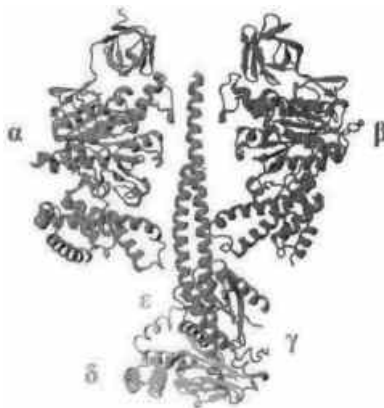


Рис. 60. Будова та розташування центрального стебла
[Marcela A., Rios M., 2019]

Периферичне стебло АТФ-синтази F_1F_0 простягається від субодиниці a домену F_0 до дистальної точки каталітичного домену F_1 , утримуючи каталітичний гексамер $\alpha\beta_3$ і субодиницю a у статичному стані щодо обертового c -кільця і центрального стебла. Під час каталізу периферичне стебло запобігає дисоціації гексамеру $\alpha\beta_3$ від центрального стебла. Крім того, периферичне стебло не обмежує обертання гексамеру $\alpha\beta_3$ слідом за обертанням центрального стебла.

Пристрій АТФ-синтази F_1F_0 імітує конструкцію роторних двигунів, що складаються з рухомої частини, що обертається, – ротора; і нерухомої частини – статора. Субодиниці $\gamma_1\epsilon_1$ домену F_1 і c -кільцо домену F_0 утворюють ротор, а всі інші субодиниці доменів F_1 і F_0 формують статор. Ротор має здатність обертатися всередині IMM, а статор нерухомий щодо мембрани. Вал ротора утворений довгими N- і С-термінальними спіралями субодиниці γ ,

центральна частина якої прикріплена до вбудованого в мембрану c -кільця, пов'язаного з субодиноцею δ . Таким чином, центральне стебло передає обертальний рух c -кільця при транслокації протона до домену F_1 , а периферичне стебло запобігає обертанню субодиноць $\alpha\beta$ домену F_1 (відео: <https://youtu.be/j0a6XvTHv58>).

Обертальний рух c -кільця обумовлений впливом протон-рушійної сили, що спрямовує іони H^+ по протонних напівканалах субодиноці a домену F_0 з просвіту крист в матрикс мітохондрій. Кожен протон, надходячи у вхідний напівканал субодиноці a , взаємодіє з консервативною карбоксилатною групою глутамату, який перебуває в положенні 58 (Glu^{58}) амінокислотної послідовності субодиноці c і нейтралізує негативний заряд Glu^{58} . Протонування субодиноці c викликає поворот c -кільця на 360° проти годинникової стрілки, якщо дивитися з боку мітоматриксу. Після повного повороту c -кільця протонований залишок Glu^{58} субодиноці c взаємодіє з позитивно зарядженим залишком Arg^{189} субодиноці a , що призводить до дисоціації протона, і вивільнений протон прямує вихідним напівканалом у матрикс мітохондрії (рис. 61).

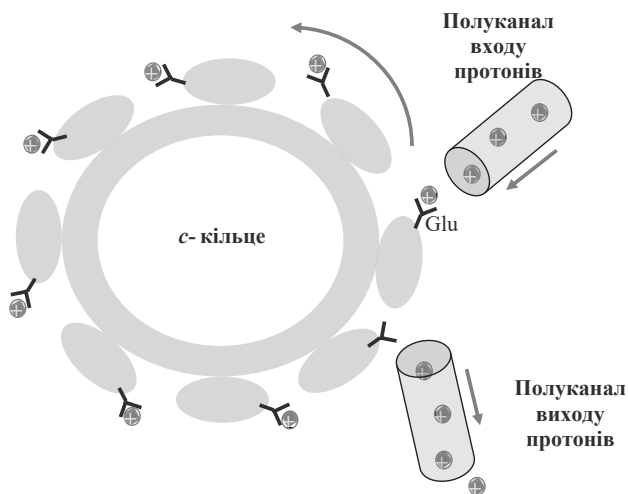


Рис. 61. Механізм обертання c -кільця і транслокація протонів

Кожна субодиниця с-кільця переміщує один протон, а кожен транслокований протон забезпечує синтез АТФ енергією, приблизно рівною 18,7 кДж/моль (відео <https://youtu.be/NEh3WPGOB5c>).

Один повний оберт с-кільця відбувається в три етапи або силових кроки, кожен крок являє собою поворот с-кільця на кут у 120°. Силовий крок с-кільця викликає поворот пов'язаної з ними субодиниці всередині гексамерного кільця $\alpha_3\beta_3$ домену F_1 , що призводить до обертання гексамеру $\alpha_3\beta_3$. Гексамер $\alpha_3\beta_3$ обертається разом із центральним стеблом і с-кільцем перші 20–30° робочого ходу, а потім повертається у вихідне положення. Ротація гексамеру $\alpha_3\beta_3$ на більше значення кута повороту запобігає периферичним стеблам (відео: <https://youtu.be/j0a6XvTHv58>; <https://youtu.be/FWmaSzPpJaY>). Кожен силовий крок пов'язаний зі станом обертання, в якому ротор перебуває в певному положенні щодо домену F_1 , а кожен з первинних станів обертання є окремою стадією каталітичного циклу, який виконується в кишені зв'язування нуклеотидів. Кільцевий гексамер $\alpha_3\beta_3$ містить три нуклеотидзв'язувальні кишені, які розташовані на межі субодиниць α та β . Нуклеотидзв'язувальні кишені пов'язують нуклеотиди у вигляді їхнього комплексу з іоном Mg^{2+} (Mg-АТФ) і містять каталітичні та некаталітичні сайти. Каталітичні сайти розташовані на субодиницях β і беруть участь у синтезі АТФ. Некаталітичні сайти розташовані на субодиницях α , вони зайняті Mg-АТФ і не беруть участі в каталітичному циклі. Центральне стебло передає крутний момент через субодиницю у на гексамер $\alpha_3\beta_3$, а асиметричність взаємодії субодиниці у викликає скоординовані та послідовні конформаційні зміни субодиниць β , які відбиваються на афінітеті каталітичних сайтів до АТФ, АДФ та Рі. Залежно від положення субодиниці у формуються три різні стани каталітичного сайту субодиниці β : βTP (АТФ-зв'язаний), βDP (АДФ-зв'язаний), βE (порожній) (рис. 62).

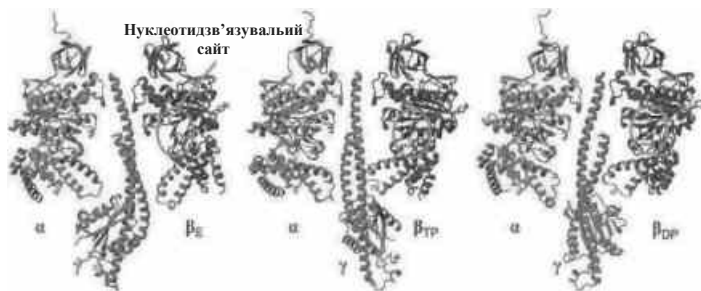


Рис. 62. Конформації субодиниць β гексамеру $\alpha\beta_3$ залежно від положення субодиниці γ [Marcela A., Rios M., 2019]

Субодиниця β у конформації β_{DP} пов'язує АДФ та P_i , у конформації β_{TP} індукує перетворення $ADP + P_i$ у АТФ; а її конформація β_E вивільняє молекулу АТФ, що утворилася (відео: <https://youtu.be/nYIXFxoh1LM>; <https://youtu.be/OT5AXGS1aL8>) (рис. 63).

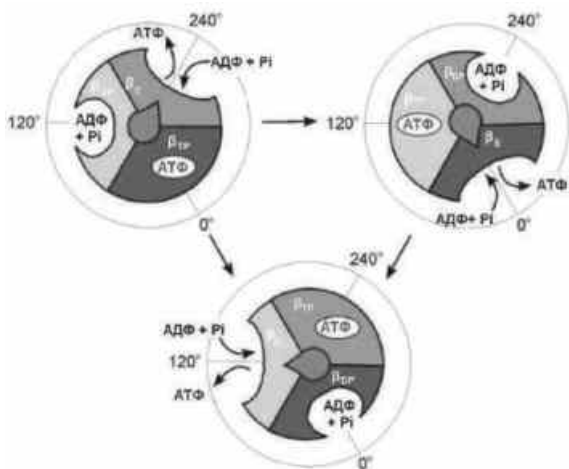
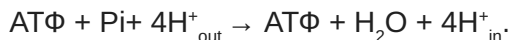


Рис. 63. Схема ротаційного каталітичного механізму АТФ-синтази F_1F_0 [Zharova TV. та співавт., 2023]

Примітка: субодиниці α та β пофарбовані коричневим, світло-коричневим і бежевим кольорами залежно від стану каталітичного сайту; субодиниця γ пофарбована зеленим кольором.

В результаті поворотів гексамеру $\alpha_3\beta_3$ відбувається послідовна зміна конформації субодиниць β , які визначають синтез АТФ. За один оборот c -кільця синтезується три молекули АТФ.

Каталітична реакція, що виконується комплексом V, може бути представлена так:



Слід зазначити, що мітохондріальна АТФ-синтаза F_1F_0 може виробляти як синтез, так і гідроліз АТФ. За надмірної концентрації АТФ проковується обертання ротора у протилежному напрямі і, як наслідок, потік протонів у зворотному напрямі.

На відміну від інших АТФ-синтаз, мітохондріальна АТФ-синтаза F_1F_0 утворює димер I типу, мономери якого пов'язані в IMM додатковим набором димер-специфічних субодиниць (рис. 64).

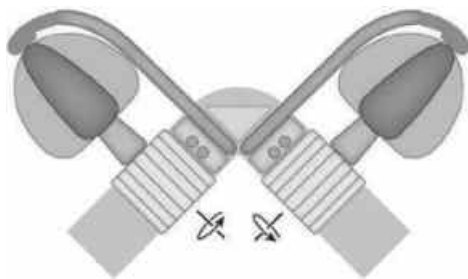


Рис. 64. Димер АТФ-синтази F_1F_0 [Kühlbrandt W., 2019]

Димерна форма АТФ-синтази F_1F_0 надає кривину IMM, яка підтримує розташування димера на гребені мембрани. Димери АТФ-синтази F_1F_0 збираються в довгі ряди на гребенях мембрани крист (рис. 65).

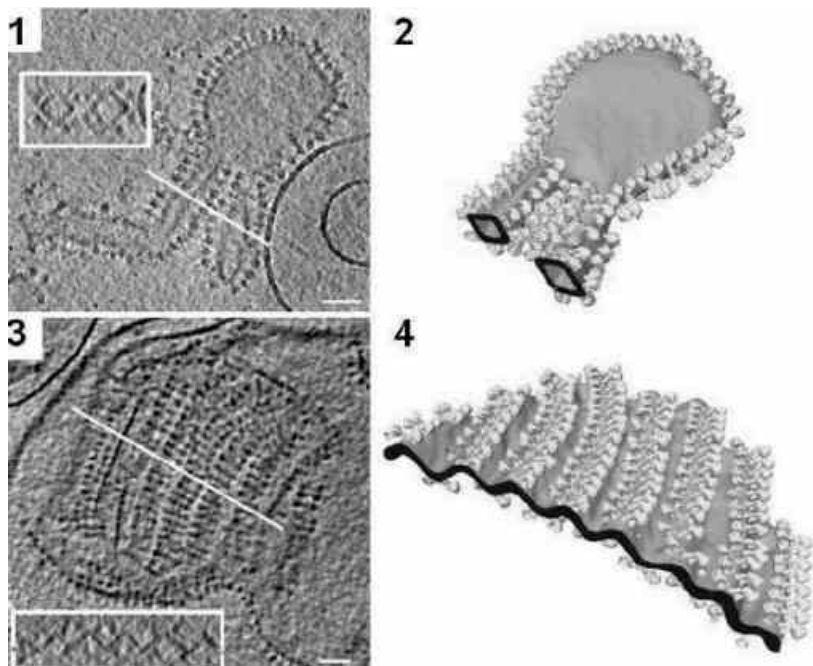


Рис. 65. Димери мітохондріальної АТФ-синтази F_1F_0 [Blum TB. та співавт., 2019]

Примітка: Димери АТФ-синтази F_1F_0 (забарвлені жовтим кольором) утворюють ряди, що згинають ліпідний бішар IMM (забарвлені блакитним кольором). 1), 3) показані поперечні перерізи (білі лінії), що вказують на те, що ряди димерів згинають ліпідний бішар $\sim 90^\circ$ (пунктирні червоні лінії); 2) плоскі ділянки мембрани позбавлені димерів АТФ-синтази F_1F_0 ; 4) паралельні ряди двоспрямовано вставлених димерів перетворюють плоску форму IMM на форму, яка нагадує гофрований лист.

Олігомеризація АТФ-синтази F_1F_0 , викликаючи кривину IMM, полегшує утворення крист та підтримує їх форму. Гофрування IMM збільшує її площу, що дозволяє розмістити на її поверхні в зоні крист приблизно в десять разів більше дихальних ланцюгів та інших білкових комплексів.

Мутації генів компонентів комплексу V часто супроводжуються розвитком неонатальної м'язової гіпотонії, гіпертрофічної кардіоміопатії, лактатацидозу та 3-метилглутаконової ацидурії.

Таким чином, під час передачі електрона ЛЕТ, комплекси I, II і IV, перекачуючи іони водню з мітоматриксу через IMM у просвіт крист, створюють протонний градієнт, який використовується комплексом V, або АТФ-синтазою F_1F_0 , для генерації АТФ з АДФ. АТФ-синтаза F_1F_0 використовує електрохімічний протонний градієнт IMM для продукції АТФ за допомогою ротаційного каталізу.

Необхідно зазначити, що в мітохондріях всіх тканин одна частина енергії, що вивільняється при окислювальних процесах, депонується в АТФ, а інша – розсіюється у вигляді тепла.

1.3.2. МІТОХОНДРІАЛЬНИЙ ТЕРМОГЕНЕЗ

Мітохондрії є основними термогенераторами теплокровних організмів. Температура мітохондрій може бути вищою за температуру клітин більш ніж на 10 °С. Молекулярними термогенераторами є протеїни сімейства SLC25 переносників солютабних речовин через мембрани мітохондрії, такі як білки UCP та переносники АДФ/АТФ (ADP/ATP carrier – AAC), які у присутності довголанцюгових жирних кислот використовують енергію електронів, що витікають із ЛЕТ. Вважають, що вільні довголанцюгові жирні кислоти, що вивільняються в результаті гідролізу ліпідних крапель, служать активаторами UCP (відео: https://youtu.be/X9bO9CVx_xs) і AAC, а також субстратами генераторів тепла. Ідентифіковано три гомологи UCP (UCP1, UCP2, UCP3) та чотири гомологи переносника АДФ/АТФ (AAC1, AAC2, AAC3, AAC4). Гени *UCP2*, *UCP3*, *AAC (1–4)* експресуються убіквітарно, тоді як експресія гена *UCP1* характерна виключно для адипоцитів бурої та бежевої жирових тканин. Адипоцити бурої жирової тканини мають унікальні мітохондрії, які надзвичайно ефективно виробляють тепло й використовують жирні кислоти як краще джерело енергії.

Частка енергії, що витрачається на генерацію тепла, залежить від виду тканин. Мітохондрії бурої та бежевої жирових тканин переважно генерують тепло, а мітохондрії тканин, таких як:

скелетні м'язи, серце і печінка, на тепло перетворюють близько 20 % енергії, одержуваної при окисленні метаболічних субстратів.

1.3.3. РЕГУЛЯЦІЯ МЕХАНІЗМІВ ЗАГИБЕЛІ КЛІТИНИ

Регульована загибель клітин (regulated cell death – RCD) є одним із механізмів підтримки здоров'я тканин, який здійснює елімінацію девіантних клітин та бере участь в органогенезі, ремоделюванні тканин, регуляції представництва клітинних пулів. Загибель клітин може відбуватися різноманітними способами залежно від тригера, мікрооточення, задіяних сигнальних шляхів. Залежно від реакції на RCD розрізняють імуногенну та толерогенну загибель клітин. Імуногенна загибель клітин (ІЗК) пов'язана з індукцією імунної відповіді на аутоантигени та розвитком запальної реакції на внутрішньоклітинні аларми, тоді як толерогенна загибель клітин (ТЗК) протікає без супроводу запальним процесом. Втрата контролю за RCD призводить до тяжких патологічних станів. Так, надмірна активність RCD сприяє розвитку нейродегенеративних процесів, а недостатня активність RCD призводить до виникнення неопластичних та аутоімунних захворювань. Одну з ключових ролей у регуляції загибелі клітин відіграють мітохондрії. Продемонстровано, що мітохондрії беруть участь у розвитку апоптозу, некроптозу, піроптозу, фероптозу, оксиптозу, партанатозу, параптозу клітин (табл. 24).

Таблиця 24

Коротка характеристика різних варіантів RCD

RCD	Характеристики			Імунологічний тип загибелі клітини
	Морфологічні особливості	Сигнальні й ефекторні молекули		
Апоптоз	Дегідратація клітин, розпад клітин на апоптотичні тільця; ядерна конденсація; фрагментація ДНК	Ініціаторні каспази CASP2, CASP8, CASP9, CASP10; ефекторні каспази CASP3, CASP6, CASP7; проапоптотичні протеїни BCL2 сімейства		ТЗК
Некроптоз	Гіпергідратація клітин; порушення цілісності цитолеми; конденсація хроматину	RIPK1, RIPK3, MLKL		ІЗК
Піроптоз	Відсутність набухання клітин; порушення цілісності цитолеми; утворення великих пухирців на плазматичній мембрані, помірна конденсація хроматину	CASP1, CASP4, GSDMD		ІЗК
Фероптоз	Зменшення розмірів мітохондрії і крист; збільшення щільності та порушення цілісності OMM	GPX4, TFRC, ACSL4, LPCAT3, ALOX15, GLS2, DPP4, NCOA4, BAP1, BECN1, REBP1, CARS, VDAC2/3, RAB7A, HSP90, ALK4/5		ІЗК
Оксіптоз	Апоптозоподібна морфологія	KEAP1; NFE2L2, PGAM5, AIFM1		ТЗК
Партанатоз	Відсутність набухання клітини, порушення цілісності цитолеми, конденсація хроматину; фрагментація ДНК;	PARP1, полімер PAR		ІЗК
Параптоз	Дилатація мітохондрій та ER	Порушення обміну іонами кальцію		ТЗК

1.3.3.1. Апоптоз

Апоптоз є каспадозалежним варіантом RCD, що протікає з дегідратацією клітини без вивільнення її вмісту в позаклітинний простір (відео: <https://youtu.be/SyvOPXeg4ig>). Розрізняють два основні шляхи розвитку апоптозу: зовнішній та внутрішній. Зовнішній, або рецептор-залежний, шлях (шлях «рецепторів смерті») характеризується активацією трансмембранних рецепторів смерті позаклітинними лігандами. Внутрішній, або мітохондріальний, шлях обумовлений необоротною пермеабілізацією зовнішньої мембрани мітохондрій MOMP, яка викликається або формуванням пор проапоптотичними протеїнами BAK і BAX сімейства Bcl-2, або відкриттям мітохондріальної пори перехідної проникності mPTP (відео: <https://youtu.be/2Kdw3GI4M6A>). Сімейство протеїнів Bcl-2 включає 25 цитоплазматичних протеїнів, які організують три групи: 1) антиапоптотичних чотиридоменних білків (Bcl-2 і Bcl-xL); 2) проапоптотичних тридоменних білків (BAX та BAK) та 3) білків, що містять лише домен BH3 (tBID, BAD, NOXA, PUMA, BIM) та tBID. При фізіологічних умовах протеїни BAK транслокуються в мітохондрії, протеїни BAX розташовуються в цитоплазмі клітини. Антиапоптотичні білки в основному локалізуються на ОММ і запобігають гомо- та гетеродимерній взаємодії проапоптотичних протеїнів, попереджаючи формування пор в ОММ.

Активація мітохондріального шляху апоптозу обумовлена впливом різних проапоптотичних тригерів, таких як: гіпоксія, цитотоксичні фактори, у тому числі АКМ, дефіцит факторів росту, пошкодження ДНК. Проапоптотичні сигнали активують проапоптотичні білки, що містять лише домен BH3, які індукують тридоменні білки. Причому одні проапоптотичні білки, що містять лише домен BH3, наприклад BAD, вивільняють проапоптотичні білки BAX і BAK з їхнього зв'язку з антиапоптотичними білками, а інші, наприклад tBID, сприяють транспорту BAX в ОММ. Після активації протеїни BAX і BAK утворюють гомодимери, які олігомеризуються в структурі вищого порядку. Олігомери BAX

і ВАК формують пори ОММ, викликаючи необоротну MOMP і/або формуючи канал MAC.

Необоротна MOMP і канал MAC обумовлюють вивільнення гемового протеїну Cyt c і білка з низькою ізоелектричною точкою, що безпосередньо зв'язує інгібітор апоптозу (inhibitor of apoptosis – IAP)/другий мітохондріальний активатор каспаз (DIABLO/SMAC), з IMS в цитоплазматичний простір. У цитоплазмі клітини Cyt c викликає алостеричну активацію та олігомеризацію молекул фактору 1, який активує апоптотичну протеазу (apoptotic peptidase activating factor 1 – APAF-1), що призводить до формування гептамерного комплексу, який отримав назву «апоптосома». Апоптосома рекрутує та АТФ-залежним чином активує ініціаторну каспазу-9 (caspase 9 – CASP9), що розщеплює та активує ефекторні каспази CASP3 та CASP7, функціональна активність яких призводить клітини до апоптотичної загибелі. Відмінною особливістю апоптозу є розпад клітини на апоптотичні тільця, які зрештою поглинаються резидентними фагоцитуючими клітинами.

1.3.3.2. Некроптоз

Некроптоз – це RIPK3-залежний варіант RCD, що протікає з гіпергідратацією клітини та з вивільненням її вмісту в позаклітинний простір. Некроптоз може бути викликаний численними та різноманітними як ендо-, так і екзогенними тригерами, у тому числі фізико-хімічними факторами, молекулярними патоген-асоційованими патернами, алармінами, нуклеїновими кислотами, цитокінами, лігандами рецепторів, що індукують зовнішній шлях апоптозу (відео: <https://youtu.be/EfQTcctyWGc>). Мітохондріальний стрес за умов блокади апоптотичних шляхів може призвести до розвитку некроптотичної загибелі клітини. Високий рівень генерації АКМ, що супроводжує мітохондріальний стрес, призводить до активації аутофосфорилування рецептор-взаємодіючої протеїнкінази 1 (receptor interacting protein kinase – RIPK1). Необхідно зазначити, що ініціація некроптозу

виявляється виключно в умовах дефіциту FADD або CASP8, оскільки і FADD, і CASP8 інгібують RIPK1. Активована RIPK1 рекрутує протеїнкіназу RIPK3, формуючи макромолекулярну платформу RIPK1/RIPK3, що дістала назву «некросома». Зі свого боку некросома фосфорилує протеїн, який містить домен змішаного походження, подібний до псевдокінази (mixed lineage kinase domain like pseudokinase – MLKL), що призводить до олігомеризації протеїну MLKL і переміщення його в плазматичну мембрану клітини. Олігомеризація та транслокація протеїну MLKL можуть бути посилені за рахунок його взаємодії з шапероном HSP90. Олігомери протеїну MLKL утворюють пори у цитоплазматичній мембрані клітини. Пороутворення зумовлює розпад цитолемі та масивного вивільнення вмісту клітини в екстрацелюлярний простір. Некроптоз, за рахунок вивільнення значної кількості алармінів в екстрацелюлярний простір, завжди супроводжується розвитком запальної реакції.

1.3.3.3. Піроптоз

Піроптоз є запальною GSDMD-опосередкованою RCD, що виникає в результаті активації інфламасоми (відео: <https://youtu.be/YzN2WSPnvHY>). Збудження NLRP3-інфламасоми призводить до активації CASP1 та CASP4, які розщеплюють як пре-IL-1 β , пре-IL-18, так і пороутворювальний протеїн газдермін D (gasdermin D – GSDMD). Газдермін D розщеплюється на 31-кДа N-термінальний (GSDMDNT) і 22-кДа-C-термінальний (GSDMDCT) фрагменти. Вивільнені фрагменти GSDMDNT вбудовуються в цитолему і утворюють пори, функціонування яких призводить до загибелі клітини. Активні кисневі метаболіти, що генеруються мітохондрією, сприяють олігомеризації GSDMDNT-фрагментів та формуванню мембранних пор.

1.3.3.4. Фероптоз

Фероптоз є RCD, яка індукується залізо залежним перекисним окисленням ліпідів (відео: https://youtu.be/LhG_Tqjr2SA).

Значна кількість іонів заліза, яка характерна для мітохондрій, при розвитку мітохондріальної дисфункції є ключовим фактором, який зумовлює високу ймовірність розвитку фероптозу клітин. Мітохондріальна дисфункція супроводжується посиленням генерації перекису водню, який може вступати в реакцію з іонами заліза (реакцію Фентона). Активація реакції Фентона індукує генерацію АКМ, які спричиняють окислення поліненасичених жирних кислот мембран. Перекисне окиснення ліпідів призводить до утворення токсичних ліпідних пероксидів, знешкодження яких виконує глутатіонпероксидаза 4 (glutathione peroxidase 4 – GPX4), перетворюючи пероксиди на ліпідні спирти. Виснаження пулу GPX4 зумовлює акумуляцію токсичних пероксидів ліпідів, які спричиняють порушення цілісності клітинної мембрани та загибель клітини. Враховуючи, що функціонування GPX4 залежить від забезпеченості глутатіоном, що синтезується з цистеїну, вважають, що тригером піроптотичної загибелі клітини може бути цистеїнова депривація.

1.3.3.5. Оксеїптоз

Гіпергенерація АКМ мітохондріями може призвести до розвитку оксеїптозу (oxeiptosis), який є особливою АКМ-чутливою формою AIFM1-залежної RCD. Відомо, що низький рівень концентрації АКМ у цитоплазмі клітини сприяє дисоціації KEAP1 від фактора транскрипції NFE2L2, який після вивільнення переміщається в ядро клітини, де посилює транскрипцію антиоксидантних генів. Тоді як протеїн KEAP1 зв'язується з фосфатазою PGAM5. При надмірній генерації АКМ фосфатаза PGAM5 не зв'язується з протеїном KEAP1 або дисоціює від нього та транслокується в мітохондрії. У мітохондріях фосфатаза PGAM5 дефосфорилює сериновий залишок у положенні 116 протеїну 1, асоційованого з мітохондріальним апоптоз-індукованим фактором (apoptosis inducing factor mitochondria associated 1 – AIFM1). Продемонстровано, що протеїн AIFM1 може транслокуватися в ядро клітини та викликати фрагментацію хроматину. Однак при

оксеїптозі протеїн AIFM1 утримується в мітохондріях, де формує кільцеподібну молекулярну структуру.

1.3.3.6. Партанатоз

Партанатоз – це тип RCD, який індукується внаслідок гіперактивації ферментів, чутливих до пошкодження ДНК, особливо полі(АДФ-рибозо)полімерази (poly (ADP-ribose) polymerase 1 – PARP1). У розвитку партанатозу ключову роль відіграє гіпергенерація АКМ мітохондріями. Супероксидний аніон-радикал, що генерується мітохондріями, взаємодіючи з NO, спричиняє утворення пероксинітриту (ONOO^-), який надає потужну шкідливу дію на ДНК. Пошкодження ДНК індукує надактивацію PARP-1, що призводить до виснаження клітинного пулу NAD^+ і АТФ і синтезу полімеру полі (АДФ-рибози) (poly (ADP-ribose) – PAR). Полімер PAR безпосередньо пов'язується з фактором AIF, індукуючи його вивільнення з мітохондрій та транслокацію в ядро клітини. Потрапляючи в ядро, фактор AIF викликає великомасштабну фрагментацію ДНК та конденсацію хроматину, що зумовлює загибель клітини.

1.3.3.7. Паратоз

Паратоз – це RCD, яка опосередкована порушенням обміну іонів Ca^{2+} між ER та мітохондріями і характеризується дилатацією цих двох органел. Вважають, що приплив іонів Ca^{2+} з ER у мітохондрії активує ЦТК та МДЛ, що зумовлює синтез АТФ та генерацію АКМ. Підвищення функціональної активності мітохондрій спричиняє посилення активності кальцієвого каналу IP3R, що викликає збільшення потоку іонів Ca^{2+} , які транспортуються з ER в мітохондрії, що може призвести до кальцієвого навантаження мітохондрій. Перевантаження іонами Ca^{2+} викликає втрату потенціалу мітохондріальної мембрани, відкриття пори mPTP та приплив води у внутрішній простір мітохондрій, що призводить до дилатації спочатку порожнин крист, а потім і мітоматриксу. Дилатація мітохондрій супроводжується зниженням рівня про-

дукції АТФ, у зв'язку з чим Ca^{2+} -АТФаза перестає поповнювати запаси іонів Ca^{2+} у ER. Активний відтік іонів Ca^{2+} у мітохондрії та відсутність їх припливу з цитоплазми викликає зниження концентрації кальцію в ER, що перешкоджає дії шаперонів та сприяє накопиченню неправильно фолдованих протеїнів. Зі свого боку акумуляція неправильно фолдованих білків у просвіті ER за рахунок онкотичного тиску сприяє припливу води з цитоплазми клітини, що зумовлює розширення просвіту ER. Дилатація мітохондрій та ER призводить до необоротних структурних порушень органел та загибелі клітини.

Таким чином, мітохондріальна дисфункція може порушити тонку регуляцію індукції RCD різних типів клітин та призвести до розвитку хронічної патології різних органів та систем, у тому числі нейродегенеративних захворювань.

Рекомендована література

1. Arnold PK, Finley LWS. Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle. *J Biol Chem.* 2023 Feb;299(2):102838. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102838. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36581208; PMCID: PMC9871338.
2. Baker ZN, Forny P, Pagliarini DJ. Mitochondrial proteome research: the road ahead. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023 Sep 29. doi: 10.1038/s41580-023-00650-7. Epub ahead of print. PMID: 37773518.
3. Banerjee R, Purhonen J, Kallijärvi J. The mitochondrial coenzyme Q junction and complex III: biochemistry and pathophysiology. *FEBS J.* 2022 Nov;289(22):6936–6958. doi: 10.1111/febs.16164. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34428349.
4. Bennett CF, Latorre-Muro P, Puigserver P. Mechanisms of mitochondrial respiratory adaptation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 Dec;23(12):817–835. doi: 10.1038/s41580-022-00506-6. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35804199; PMCID: PMC9926497.
5. Bezawork-Geleta A, Rohlena J, Dong L, Pacak K, Neuzil J. Mitochondrial Complex II: At the Crossroads. *Trends Biochem Sci.* 2017 Apr;42(4):312–325. doi: 10.1016/j.tibs.2017.01.003. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28185716; PMCID: PMC7441821.

6. Blum TB, Hahn A, Meier T, Davies KM, Kühlbrandt W. Dimers of mitochondrial ATP synthase induce membrane curvature and self-assemble into rows. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Mar 5;116(10):4250–4255. doi: 10.1073/pnas.1816556116. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30760595; PMCID: PMC6410833.
7. Brischigliaro M, Zeviani M. Cytochrome c oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2021 Jan 1;1862(1):148335. doi: 10.1016/j.bbabi.2020.148335. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33171185.
8. Chen L, Zhou M, Li H, Liu D, Liao P, Zong Y, Zhang C, Zou W, Gao J. Mitochondrial heterogeneity in diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Aug 23;8(1):311. doi: 10.1038/s41392-023-01546-w. PMID: 37607925; PMCID: PMC10444818.
9. Dadsena S, Zollo C, García-Sáez AJ. Mechanisms of mitochondrial cell death. *Biochem Soc Trans*. 2021 Apr 30;49(2):663–674. doi: 10.1042/BST20200522. PMID: 33704419.
10. Dean M, Moitra K, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Hum Mutat*. 2022 Sep;43(9):1162–1182. doi: 10.1002/humu.24418. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35642569; PMCID: PMC9357071.
11. Deshwal S, Fiedler KU, Langer T. Mitochondrial Proteases: Multifaceted Regulators of Mitochondrial Plasticity. *Annu Rev Biochem*. 2020 Jun 20;89:501–528. doi: 10.1146/annurev-biochem-062917-012739. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32075415.
12. Endlicher R, Drahota Z, Štefková K, Červinková Z, Kučera O. The Mitochondrial Permeability Transition Pore-Current Knowledge of Its Structure, Function, and Regulation, and Optimized Methods for Evaluating Its Functional State. *Cells*. 2023 Apr 27;12(9):1273. doi: 10.3390/cells12091273. PMID: 37174672; PMCID: PMC10177258.
13. Feno S, Rizzuto R, Raffaello A, Vecellio Reane D. The molecular complexity of the Mitochondrial Calcium Uniporter. *Cell Calcium*. 2021 Jan;93:102322. doi: 10.1016/j.ceca.2020.102322. Epub 2020 Nov 22. PMID: 33264708.
14. Fenton AR, Jongens TA, Holzbaur ELF. Mitochondrial dynamics: Shaping and remodeling an organelle network. *Curr Opin Cell Biol*. 2021 Feb;68:28–36. doi: 10.1016/j.ceb.2020.08.014. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32961383; PMCID: PMC7925334.

15. Fiedorczuk K, Sazanov LA. Mammalian Mitochondrial Complex I Structure and Disease-Causing Mutations. *Trends Cell Biol.* 2018 Oct;28(10):835–867. doi: 10.1016/j.tcb.2018.06.006. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30055843.
16. Fullerton M, McFarland R, Taylor RW, Alston CL. The genetic basis of isolated mitochondrial complex II deficiency. *Mol Genet Metab.* 2020 Sep-Oct;131(1–2):53–65. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.09.009. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33162331; PMCID: PMC7758838.
17. Gilkerson R, De La Torre P, St Vallier S. Mitochondrial OMA1 and OPA1 as Gatekeepers of Organellar Structure/Function and Cellular Stress Response. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Mar 25;9:626117. doi: 10.3389/fcell.2021.626117. PMID: 33842456; PMCID: PMC8027119.
18. Grel H, Woznica D, Ratajczak K, Kalwarczyk E, Anchimowicz J, Switlik W, Olejnik P, Zielonka P, Stobiecka M, Jakiela S. Mitochondrial Dynamics in Neurodegenerative Diseases: Unraveling the Role of Fusion and Fission Processes. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 22;24(17):13033. doi: 10.3390/ijms241713033. PMID: 37685840; PMCID: PMC10487704.
19. Hadrava Vanova K, Kraus M, Neuzil J, Rohlena J. Mitochondrial complex II and reactive oxygen species in disease and therapy. *Redox Rep.* 2020 Dec;25(1):26–32. doi: 10.1080/13510002.2020.1752002. PMID: 32290794; PMCID: PMC7178880.
20. He L, Tronstad KJ, Maheshwari A. Mitochondrial Dynamics during Development. *Newborn (Clarksville).* 2023 Jan-Mar;2(1):19–44. doi: 10.5005/jp-journals-11002-0053. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37206581; PMCID: PMC10193651.
21. Hu C, Shu L, Huang X, Yu J, Li L, Gong L, Yang M, Wu Z, Gao Z, Zhao Y, Chen L, Song Z. OPA1 and MICOS Regulate mitochondrial crista dynamics and formation. *Cell Death Dis.* 2020 Oct 31;11(10):940. doi: 10.1038/s41419-020-03152-y. PMID: 33130824; PMCID: PMC7603527.
22. Huang C, Deng K, Wu M. Mitochondrial cristae in health and disease. *Int J Biol Macromol.* 2023 Apr 30;235:123755. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123755. Epub 2023 Feb 20. PMID: 36812974.
23. Huang D, Chen S, Xiong D, Wang H, Zhu L, Wei Y, Li Y, Zou S. Mitochondrial Dynamics: Working with the Cytoskeleton and

- Intracellular Organelles to Mediate Mechanotransduction. *Aging Dis.* 2023 Oct 1;14(5):1511–1532. doi: 10.14336/AD.2023.0201. PMID: 37196113; PMCID: PMC10529762.
24. Ishigami I, Sierra RG, Su Z, Peck A, Wang C, Poitevin F, Lisova S, Hayes B, Moss FR 3rd, Boutet S, Sublett RE, Yoon CH, Yeh SR, Rousseau DL. Structural insights into functional properties of the oxidized form of cytochrome c oxidase. *Nat Commun.* 2023 Sep 16;14(1):5752. doi: 10.1038/s41467-023-41533-x. PMID: 37717031; PMCID: PMC10505203.
25. Jeandard D, Smirnova A, Tarasov I, Barrey E, Smirnov A, Entelis N. Import of Non-Coding RNAs into Human Mitochondria: A Critical Review and Emerging Approaches. *Cells.* 2019 Mar 26;8(3):286. doi: 10.3390/cells8030286. PMID: 30917553; PMCID: PMC6468882.
26. Ježek P, Jabůrek M, Holendová B, Engstová H, Dlasková A. Mitochondrial Cristae Morphology Reflecting Metabolism, Superoxide Formation, Redox Homeostasis, and Pathology. *Antioxid Redox Signal.* 2023 Apr 11. doi: 10.1089/ars.2022.0173. Epub ahead of print. PMID: 36793196.
27. Kadenbach B. Complex IV – The regulatory center of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Mitochondrion.* 2021 May;58:296–302. doi: 10.1016/j.mito.2020.10.004. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33069909.
28. Kühlbrandt W. Structure and Mechanisms of F-Type ATP Synthases. *Annu Rev Biochem.* 2019 Jun 20;88:515–549. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-110903. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30901262.
29. Kunji ERS, King MS, Ruprecht JJ, Thangaratnarajah C. The SLC25 Carrier Family: Important Transport Proteins in Mitochondrial Physiology and Pathology. *Physiology (Bethesda).* 2020 Sep 1;35(5):302–327. doi: 10.1152/physiol.00009.2020. PMID: 32783608; PMCID: PMC7611780.
30. Lai Y, Zhang Y, Zhou S, Xu J, Du Z, Feng Z, Yu L, Zhao Z, Wang W, Tang Y, Yang X, Guddat LW, Liu F, Gao Y, Rao Z, Gong H. Structure of the human ATP synthase. *Mol Cell.* 2023 Jun 15;83(12):2137–2147. e4. doi: 10.1016/j.molcel.2023.04.029. Epub 2023 May 26. PMID: 37244256.
31. Manoj KM, Gideon DA, Parashar A. What is the Role of Lipid Membrane-embedded Quinones in Mitochondria and Chloroplasts?

- Chemiosmotic Q-cycle versus Murburn Reaction Perspective. *Cell Biochem Biophys*. 2021 Mar;79(1):3–10. doi: 10.1007/s12013-020-00945-y. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32989571.
32. Matsushima Y. Mitochondrial AAA+ proteases. *Enzymes*. 2023;54:205–220. doi: 10.1016/bs.enz.2023.09.002. Epub 2023 Oct 13. PMID: 37945172.
33. Mazat JP, Devin A, Ransac S. Modelling mitochondrial ROS production by the respiratory chain. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Feb;77(3):455–465. doi: 10.1007/s00018-019-03381-1. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31748915.
34. Mazur M, Kmita H, Wojtkowska M. The Diversity of the Mitochondrial Outer Membrane Protein Import Channels: Emerging Targets for Modulation. *Molecules*. 2021 Jul 4;26(13):4087. doi: 10.3390/molecules26134087. PMID: 34279427; PMCID: PMC8272145.
35. McCommis, K.S.; Finck, B. N. The Hepatic Mitochondrial Pyruvate Carrier as a Regulator of Systemic Metabolism and a Therapeutic Target for Treating Metabolic Disease. *Biomolecules* 2023, 13, 261. <https://doi.org/10.3390/biom13020261>.
36. Meunier B, Fisher N, Ransac S, Mazat JP, Brasseur G. Respiratory complex III dysfunction in humans and the use of yeast as a model organism to study mitochondrial myopathy and associated diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Nov-Dec;1827(11–12):1346–61. doi: 10.1016/j.bbabi.2012.11.015. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23220121.
37. Miller B, Kim SJ, Kumagai H, Yen K, Cohen P. Mitochondria-derived peptides in aging and healthspan. *J Clin Invest*. 2022 May 2;132(9):e158449. doi: 10.1172/JCI158449. PMID: 35499074; PMCID: PMC9057581.
38. Mollo, N.; Cicatiello, R.; Aurilia, M.; Scognamiglio, R.; Genesio, R.; Charalambous, M.; Paladino, S.; Conti, A.; Nitsch, L.; Izzo, A. Targeting Mitochondrial Network Architecture in Down Syndrome and Aging. *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21, 3134. <https://doi.org/10.3390/ijms21093134>
39. Morciano G, Naumova N, Koprowski P, Valente S, Sardão VA, Potes Y, Rimessi A, Wiecekowski MR, Oliveira PJ. The mitochondrial permeability transition pore: an evolving concept critical for cell life and death. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2021 Dec;96(6):2489–2521. doi: 10.1111/brv.12764. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34155777.

40. Morrison AR. Magnesium Homeostasis: Lessons from Human Genetics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Feb 1;18(7):969–78. doi: 10.2215/CJN.0000000000000103. Epub ahead of print. PMID: 36723340; PMCID: PMC10356123.
41. Mukherjee I, Ghosh M, Meinecke M. MICOS and the mitochondrial inner membrane morphology – when things get out of shape. *FEBS Lett*. 2021 Apr;595(8):1159–1183. doi: 10.1002/1873-3468.14089. PMID: 33837538.
42. Muñoz JP, Basei FL, Rojas ML, Galvis D, Zorzano A. Mechanisms of Modulation of Mitochondrial Architecture. *Biomolecules*. 2023 Aug 7;13(8):1225. doi: 10.3390/biom13081225. PMID: 37627290; PMCID: PMC10452872.
43. Natarajan GK, Mishra J, Camara AKS, Kwok WM. LETM1: A Single Entity With Diverse Impact on Mitochondrial Metabolism and Cellular Signaling. *Front Physiol*. 2021 Mar 18;12:637852. doi: 10.3389/fphys.2021.637852. PMID: 33815143; PMCID: PMC8012663.
44. Neupane P, Bhuju S, Thapa N, Bhattarai HK. ATP Synthase: Structure, Function and Inhibition. *Biomol Concepts*. 2019 Mar 7;10(1):1–10. doi: 10.1515/bmc-2019-0001. PMID: 30888962.
45. Nissanka N, Moraes CT. Mitochondrial DNA heteroplasmy in disease and targeted nuclease-based therapeutic approaches. *EMBO Rep*. 2020 Mar 4;21(3): e49612. doi: 10.15252/embr.201949612. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32073748; PMCID: PMC7054667.
46. Novorolsky RJ, Kasheke GDS, Hakim A, Foldvari M, Dorighello GG, Sekler I, Vuligonda V, Sanders ME, Renden RB, Wilson JJ, Robertson GS. Preserving and enhancing mitochondrial function after stroke to protect and repair the neurovascular unit: novel opportunities for nanoparticle-based drug delivery. *Front Cell Neurosci*. 2023 Jul 7;17:1226630. doi: 10.3389/fncel.2023.1226630. PMID: 37484823; PMCID: PMC10360135.
47. Pallafacchina G, Zanin S, Rizzuto R. Recent advances in the molecular mechanism of mitochondrial calcium uptake. *F1000Res*. 2018 Nov 28;7: F1000 Faculty Rev-1858. doi: 10.12688/f1000research.15723.1. PMID: 30555683; PMCID: PMC6263489.
48. Pánek T, Eliáš M, Vancová M, Lukeš J, Hashimi H. Returning to the Fold for Lessons in Mitochondrial Crista Diversity and Evolution. *Curr*

- Biol. 2020 May 18;30(10): R575-R588. doi: 10.1016/j.cub.2020.02.053. PMID: 32428499.
49. Pearce L, Meizoso-Huesca A, Seng C, Lamboley CR, Singh DP, Launikonis BS. Ryanodine receptor activity and store-operated Ca^{2+} entry: Critical regulators of Ca^{2+} content and function in skeletal muscle. *J Physiol.* 2023 Oct;601(19):4183–4202. doi: 10.1113/JP279512. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35218018.
 50. Peng J, Ramatchandirin B, Pearah A, Maheshwari A, He L. Development and Functions of Mitochondria in Early Life. *Newborn (Clarksville).* 2022 Jan-Mar;1(1):131–141. doi: 10.5005/jp-journals-11002-0013. PMID: 37206110; PMCID: PMC10193534.
 51. Peng T, Xie Y, Sheng H, Wang C, Lian Y, Xie N. Mitochondrial-derived vesicles: Gatekeepers of mitochondrial response to oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2022 Aug 1;188:185–193. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.233. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35750270.
 52. Picca, A.; Guerra, F.; Calvani, R.; Coelho-Júnior, H.J.; Landi, F.; Bucci, C.; Marzetti, E. Mitochondrial-Derived Vesicles: The Good, the Bad, and the Ugly. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 13835. <https://doi.org/10.3390/ijms241813835>
 53. Popov LD. Mitochondrial biogenesis: An update. *J Cell Mol Med.* 2020 May;24(9):4892–4899. doi: 10.1111/jcmm.15194. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32279443; PMCID: PMC7205802.
 54. Rambani V, Hromnikova D, Gasperikova D, Skopkova M. Mitochondria and mitochondrial disorders: an overview update. *Endocr Regul.* 2022 Jul 13;56(3):232–248. doi: 10.2478/enr-2022-0025. PMID: 35843711.
 55. Robichaux DJ, Harata M, Murphy E, Karch J. Mitochondrial permeability transition pore-dependent necrosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2023 Jan;174:47–55. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.11.003. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36410526; PMCID: PMC9868081.
 56. Rossmann MP, Dubois SM, Agarwal S, Zon LI. Mitochondrial function in development and disease. *Dis Model Mech.* 2021 Jun 1;14(6): dmm048912. doi: 10.1242/dmm.048912. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34114603; PMCID: PMC8214736.
 57. Rostovtseva TK, Queralto-Martín M, Rosencrans WM, Bezrukov SM. Targeting the Multiple Physiologic Roles of VDAC With Steroids and

- Hydrophobic Drugs. *Front Physiol.* 2020 May 7;11:446. doi: 10.3389/fphys.2020.00446. PMID: 32457654; PMCID: PMC7221028.
58. Sousa JS, D'Imprima E, Vonck J. Mitochondrial Respiratory Chain Complexes. *Subcell Biochem.* 2018;87:167–227. doi: 10.1007/978-981-10-7757-9_7. PMID: 29464561.
59. Stefano GB, Bjenning C, Wang F, Wang N, Kream RM. Mitochondrial Heteroplasmy. *Adv Exp Med Biol.* 2017;982:577–594. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6_30. PMID: 28551808.
60. Swaminathan AB, Gohil VM. The Role of COA6 in the Mitochondrial Copper Delivery Pathway to Cytochrome c Oxidase. *Biomolecules.* 2022 Jan 13;12(1):125. doi: 10.3390/biom12010125. PMID: 35053273; PMCID: PMC8773535.
61. Szczepanowska K, Trifunovic A. Mitochondrial matrix proteases: quality control and beyond. *FEBS J.* 2022 Nov;289(22):7128–7146. doi: 10.1111/febs.15964. Epub 2021 May 19. PMID: 33971087.
62. Tan BG, Gustafsson CM, Falkenberg M. Mechanisms and regulation of human mitochondrial transcription. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023 Oct 2. doi: 10.1038/s41580-023-00661-4. Epub ahead of print. PMID: 37783784.
63. Théry C, Witwer KW, Aikawa E. et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles.* 2018 Nov 23;7(1):1535750. doi: 10.1080/20013078.2018.1535750. PMID: 30637094; PMCID: PMC6322352.
64. Torres AK, Fleischhart V, Inestrosa NC. Mitochondrial unfolded protein response (UPRmt): what we know thus far. *Front Cell Dev Biol.* 2024 May 31;12:1405393. doi: 10.3389/fcell.2024.1405393. PMID: 38882057; PMCID: PMC11176431.
65. Torres AK, Fleischhart V, Inestrosa NC. Mitochondrial unfolded protein response (UPRmt): what we know thus far. *Front Cell Dev Biol.* 2024 May 31;12:1405393. doi: 10.3389/fcell.2024.1405393. PMID: 38882057; PMCID: PMC11176431.
66. Tranah GJ, Katzman SM, Lauterjung K, Yaffe K, Manini TM, Kritchevsky S, Newman AB, Harris TB, Cummings SR. Mitochondrial DNA m.3243A > G heteroplasmy affects multiple aging phenotypes and risk of mor-

- tality. *Sci Rep*. 2018 Aug 8;8(1):11887. doi: 10.1038/s41598-018-30255-6. PMID: 30089816; PMCID: PMC6082898.
67. Trushina E, Trushin S, Hasan MF. Mitochondrial complex I as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Pharm Sin B*. 2022 Feb;12(2):483–495. doi: 10.1016/j.apsb.2021.11.003. Epub 2021 Nov 9. PMID: 35256930; PMCID: PMC8897152.
68. van den Amelee J, Li AYZ, Ma H, Chinnery PF. Mitochondrial heteroplasmy beyond the oocyte bottleneck. *Semin Cell Dev Biol*. 2020 Jan;97:156–166. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.10.001. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31611080.
69. Wang ZH, Chen L, Li W, Chen L, Wang YP. Mitochondria transfer and transplantation in human health and diseases. *Mitochondrion*. 2022 Jul;65:80–87. doi: 10.1016/j.mito.2022.05.002. Epub 2022 May 24. PMID: 35623561.
70. Wu M, Gu J, Zong S, Guo R, Liu T, Yang M. Research journey of respirasome. *Protein Cell*. 2020 May;11(5):318–338. doi: 10.1007/s13238-019-00681-x. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31919741; PMCID: PMC7196574.
71. Xue J, Zeng W, Han Y, John S, Ottolia M, Jiang Y. Structural mechanisms of the human cardiac sodium-calcium exchanger NCX1. *Nat Commun*. 2023 Oct 4;14(1):6181. doi: 10.1038/s41467-023-41885-4. PMID: 37794011; PMCID: PMC10550945.
72. Zangari, J.; Petrelli, F.; Maillot, B.; Martinou, J.-C. The Multifaceted Pyruvate Metabolism: Role of the Mitochondrial Pyruvate Carrier. *Biomolecules* 2020, 10, 1068. <https://doi.org/10.3390/biom10071068>.
73. Zhang K, Petr J. Mitochondrial dynamics: updates and perspectives. *Sci Rep*. 2024 Apr 30;14(1):9936. doi: 10.1038/s41598-024-59998-1. PMID: 38688939; PMCID: PMC11061185.
74. Zharova TV, Grivennikova VG, Borisov VB. F1·Fo ATP Synthase/ATPase: Contemporary View on Unidirectional Catalysis. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 12;24(6):5417. doi: 10.3390/ijms24065417. PMID: 36982498; PMCID: PMC10049701.
75. Zhu L, Zhou Q, He L, Chen L. Mitochondrial unfolded protein response: An emerging pathway in human diseases. *Free Radic Biol Med*. 2021 Feb 1;163:125–134. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.013. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33347985.