

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 рибіфлавіну.....	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. Кoenзим 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, холестазу, 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 атаксії (myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxia)

- MEOL** - 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 ацидурія (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 убіхінооксидоредуктази (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 гіпоплазія (pontocerebellar hypoplasia)
- PCT** - пізня шкірна порфірія (porphyria cutanea tarda)
- PDH** - піруватдегідрогеназа (pyruvate dehydrogenase)
- PDHA1** - субодинація $\alpha 1$ 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, індуквана 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 А (transcription factor A, mitochondria)
- TFB2M** - мітохондріальний фактор транскрипції В2 (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 важкого 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).

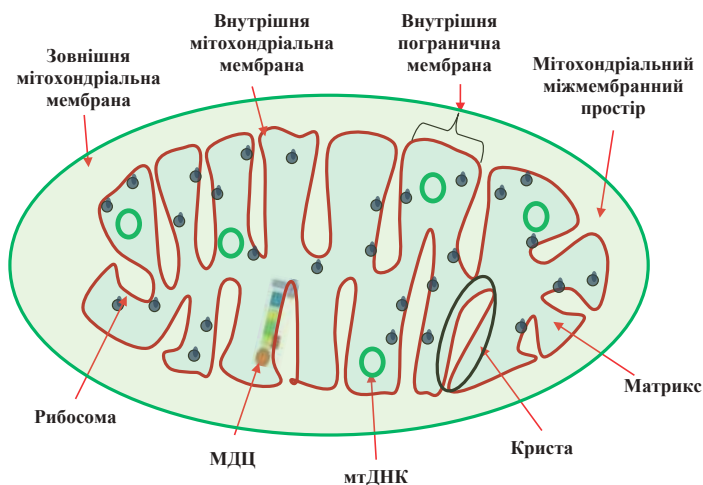


Рис. 1. Будова мітохондрій

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 кардіоліпнвмісних 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 протейнові молекули транспортуються через ОММ спеціальною транслоказною машинерією. Зовнішня мітохондріальна мембрана є платформою для численних сенсингових та контактних протейнових 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 протейни 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).

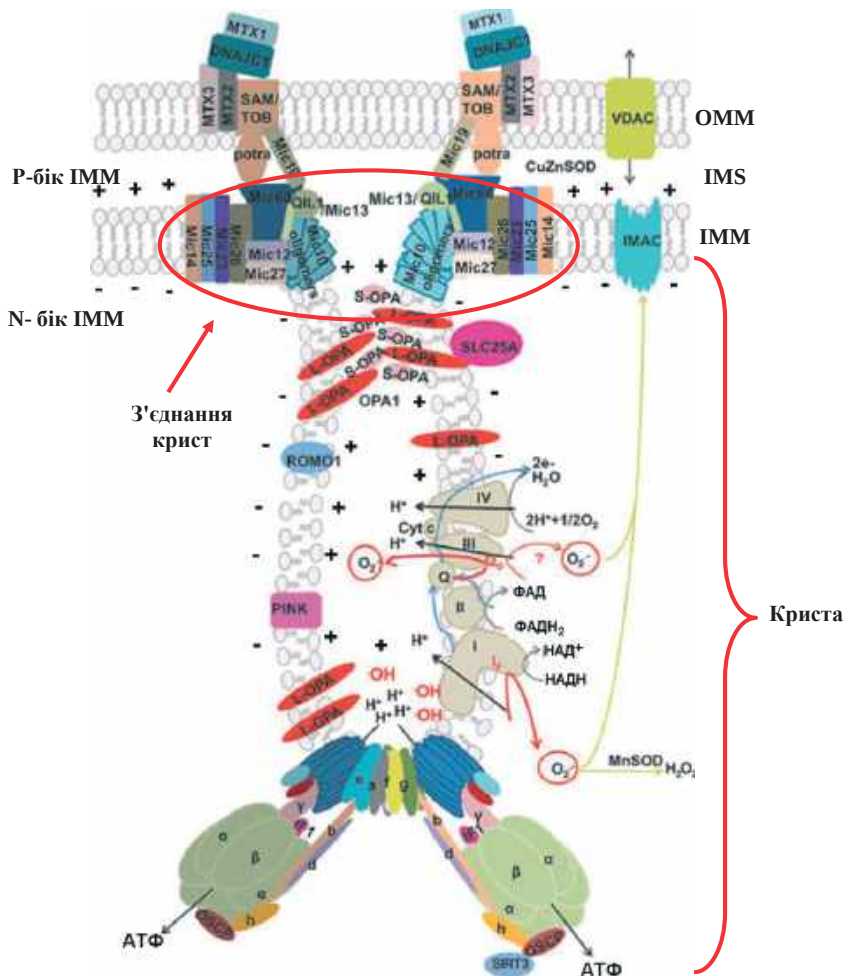


Рис. 2. Будова кристи мітохондрій [Ježek P. і співавт., 2023]

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

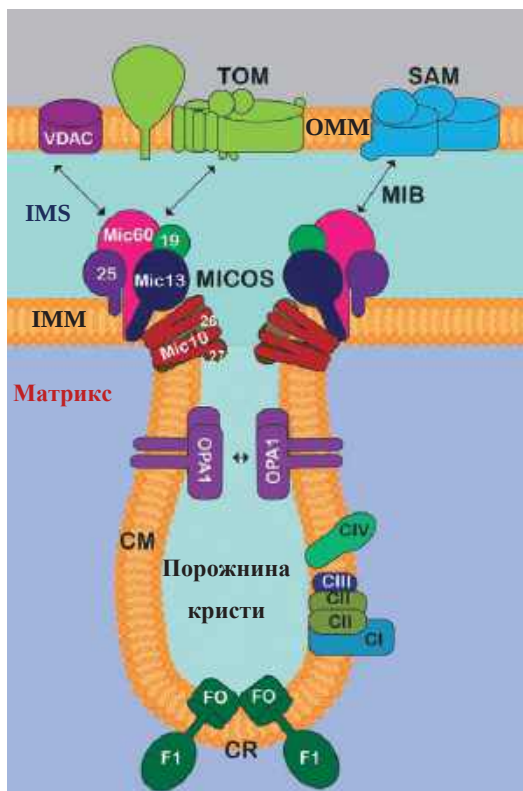


Рис. 3. Сайт мітохондріального контакту та система організації крист [Huang C. та співавт., 2023]

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 спіральнo-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 проєкцій 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).

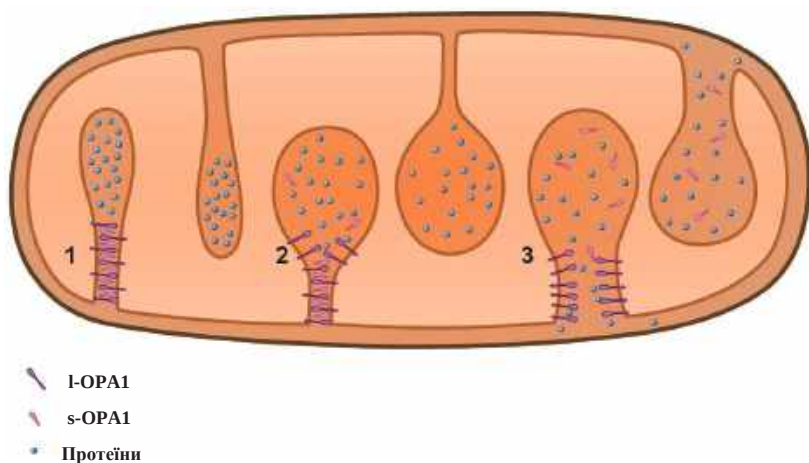


Рис. 4. Роль протеїну OPA1 в ремоделюванні крист мітохондрій
[Pernas L, Scorrano L., 2016]

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).

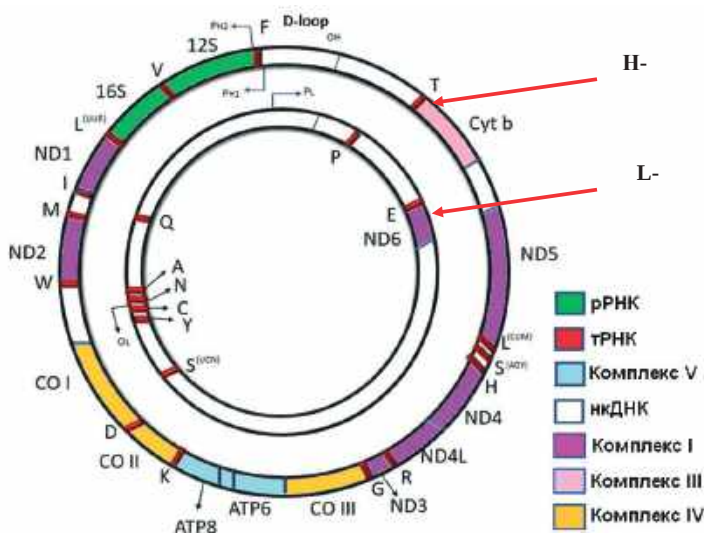


Рис. 5. Структура мітохондріальної ДНК людини [Rambani V. та співавт., 2022]

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 субодинами комплексів МДЛ. Мітохондріальна ДНК кодує: сім із сорока чотирьох субодинами комплексу I, одну з одинадцяти субодинами комплексу III, три з чотирнадцяти субодинами комплексу IV та дві з двадцяти дев'яти субодинами 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 А (high mobility group AT-hook 1 – HMGA1) та домену В (high mobility group box 1 – HMGB). Домен А фактору TFAM відповідає за упаковку мтДНК, а домен В 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 В2 (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).

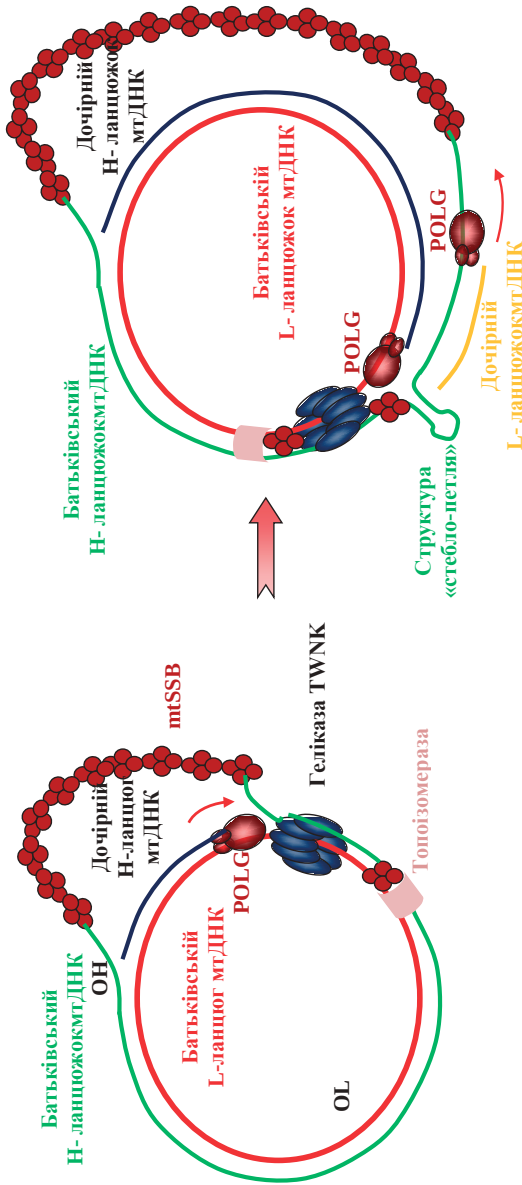


Рис. 6. Реплікація мтДНК

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).

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 деградосоми 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, набути *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
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 індивідуумів

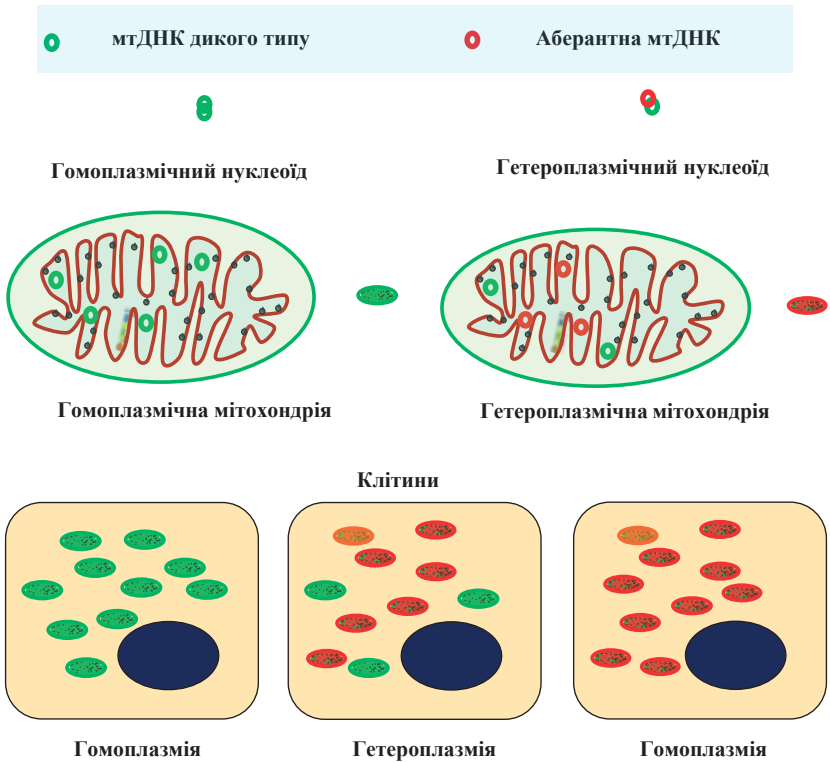


Рис. 8. Нуклеоїдна, мітохондріальна та клітинна форми гомоплазмії та гетероплазмії

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, зміни 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).

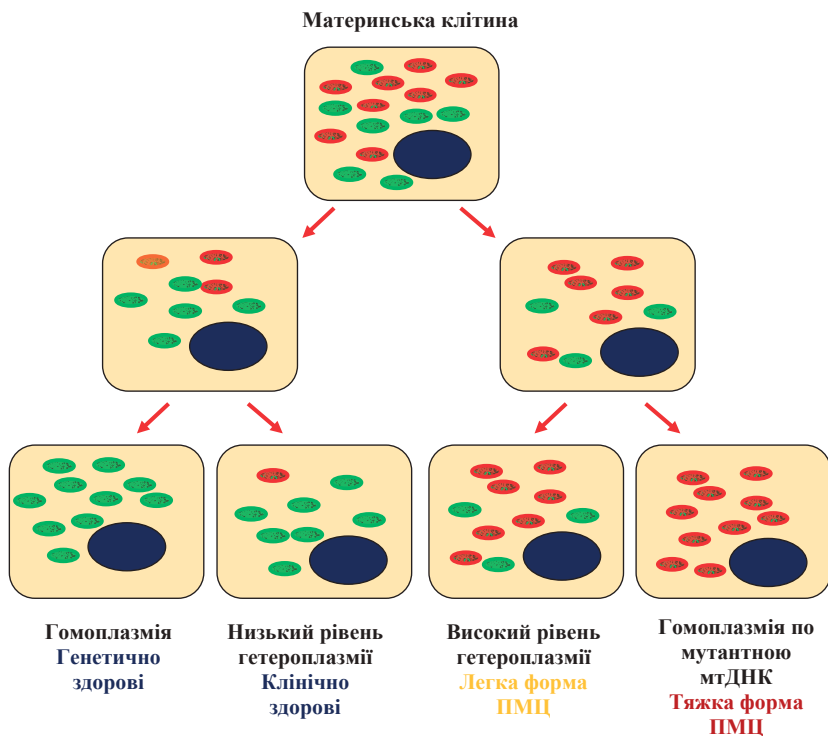


Рис. 9. Мітохондріальна вегетативна сегрегація

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->

teome.org/), MitoGenesisDB (https://www.dsimb.inserm.fr/dsimb_tools/mitgene/), MitoP2 (<https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/database/id/1601>); Mitochondrial ProteinDatabase (<https://corpora.tika.apache.org/base/docs/govdocs1/149/149030.html>); MitoCarta (<https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/database/id/1771>); MitoMiner (<https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/database/id/569>).

1.1.3.2. Системи імпортування протеїнів у мітохондрію

Всі протеїни, які кодуються генами ядерної ДНК, імпортується в мітохондрію у вигляді попередників за допомогою різних спеціалізованих транспортних машинерій, розташованих на ОММ, IMM та IMS (рис. 10; відео: <https://youtu.be/raKBjBs-2jI>).

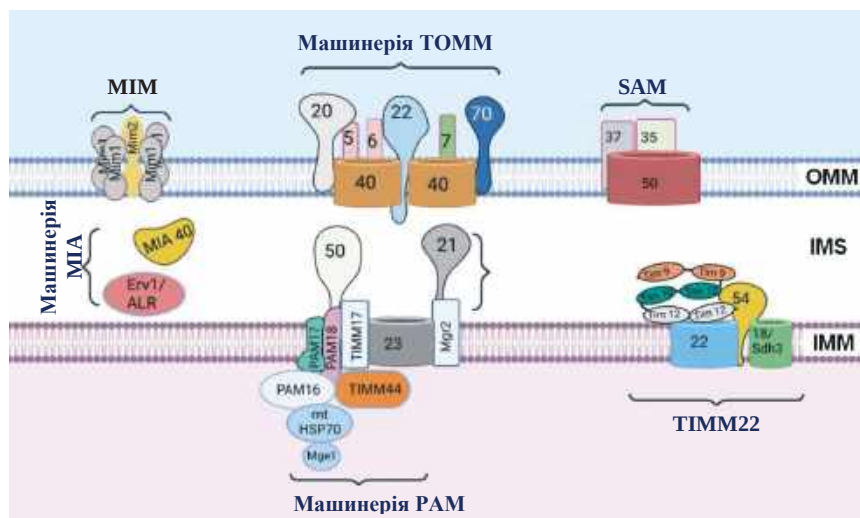


Рис. 10. Машинерії імпорту протеїнів у мітохондрію
[Haastrup MO. та співавт., 2023]

На ОММ розташовані: транслоказа зовнішньої мітохондріальної мембрани (translocase of outer mitochondrial membrane –

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	Машинерія 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 -спіральними трансмембранними доменами	Рецептори: TOMM70. Транслокази: TOMM40, TIMM22	Мембранна інвертаза
Множинні трансмембранні домени	Множинні α -спіральні трансмембранні домени	Рецептори: TOMM70. Транслокази: TOMM40, MIM комплекс	Компонент комплексу TOMM – TOMM22
Білки, заякорені хвостом	C-термінальний α -спіральний трансмембранний домен	Рецептори: TOMM70. Транслокази: TOMM40, MIM комплекс	Компонент комплексу TOMM – TOMM70
Білки, заякорені сигнальною послідовністю	N-термінальний α -спіральний 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 транслюються 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), транслюються 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, транслюються 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 ОММ 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 мітоматрикті. Убіквітин-протеасомна система деградує мітохондріальні аберантні протеїни, розташовані в екстрамітоматричному просторі; механізми MAD забезпечують доступність аберантних протеїнів для UPS; а мітопротеази деградувають аберантні мітохондріальні протеїни, розташовані в мітоматрикті. 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 мультимірного комплексу: *i*-AAA та *m*-AAA. Протеаза *i*-AAA проектує 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).

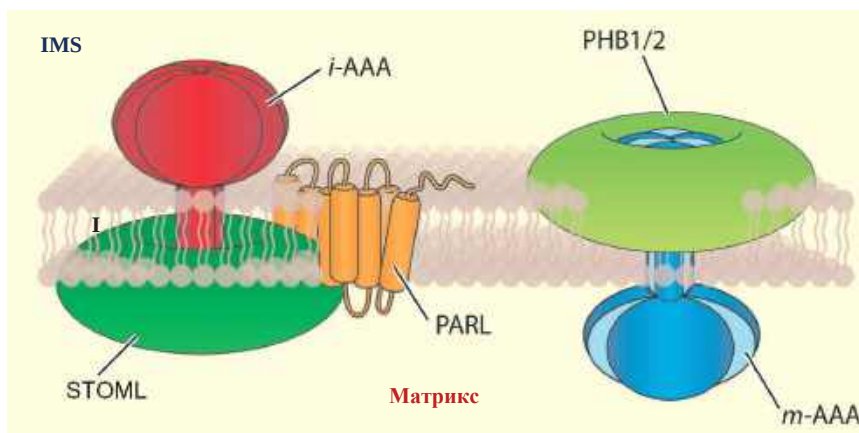


Рис. 11. Мембранозв'язані протеази *i*-AAA та *m*-AAA [Deshwal S. та співавт., 2020]

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 МРQC на надмірність аберантних мітохондріальних протеїнів

Прогредієнтність акумуляції аберантних мітохондріальних протеїнів зумовлює індукцію різних реакцій системи МРQC 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).

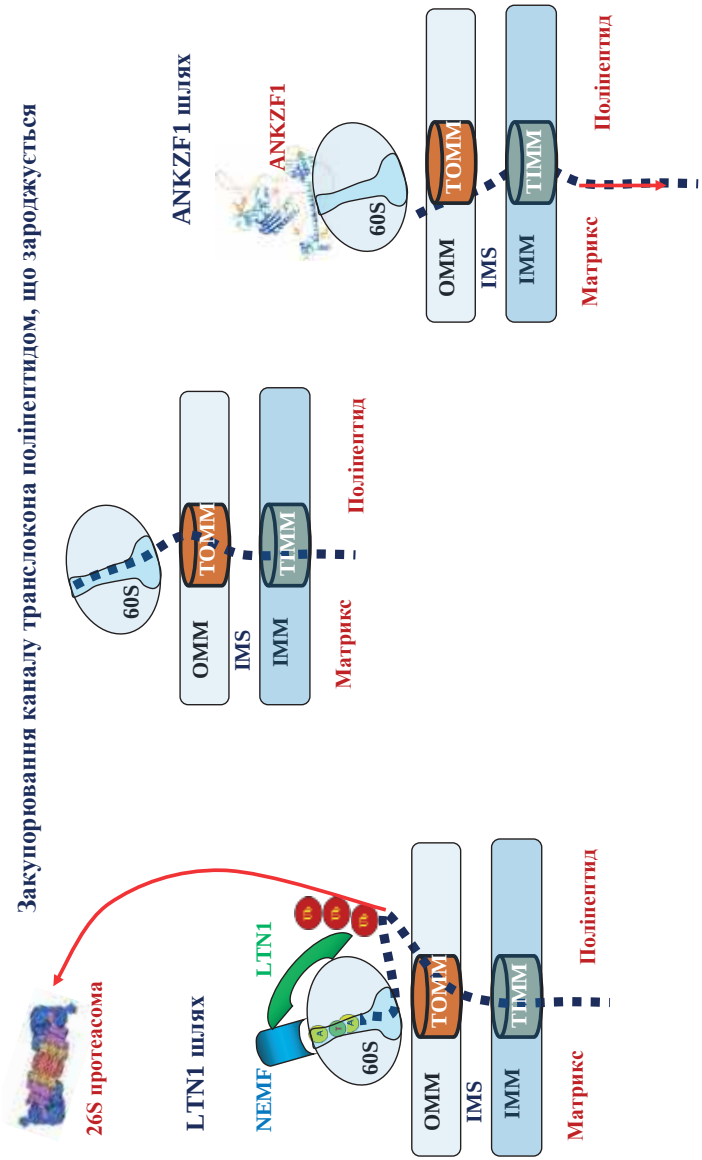


Рис. 12. Механізми mitoRQC

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).

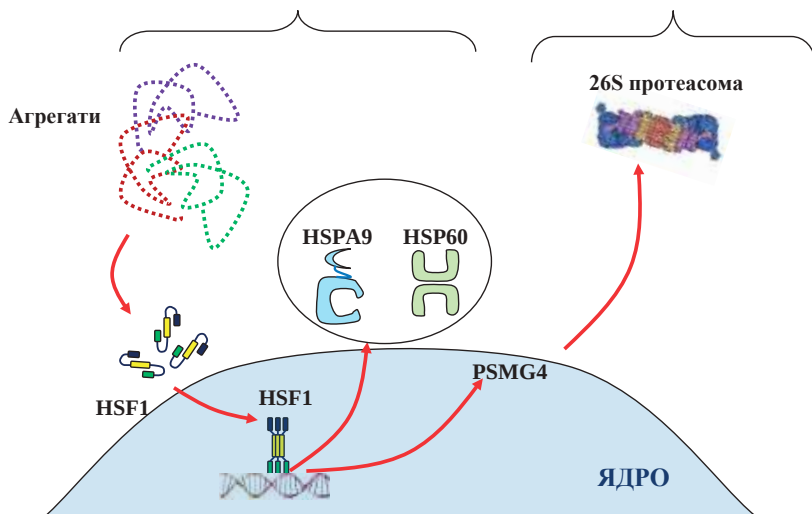


Рис. 13. Розвиток mPOS і UPR^{am}

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.

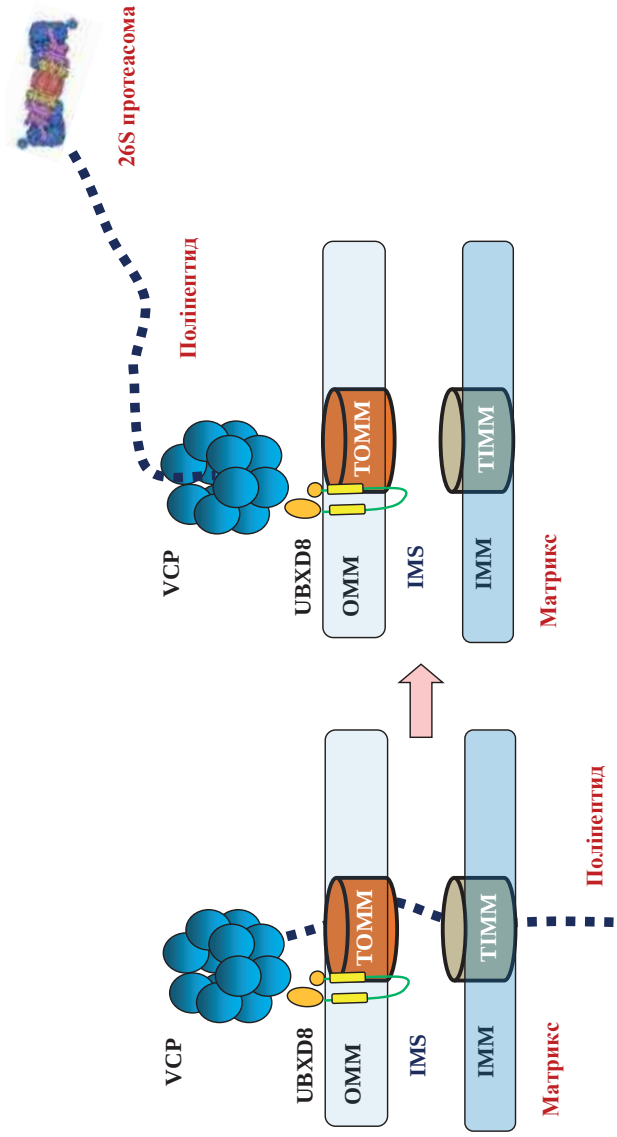


Рис. 14. Механізм mitoTAD

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).

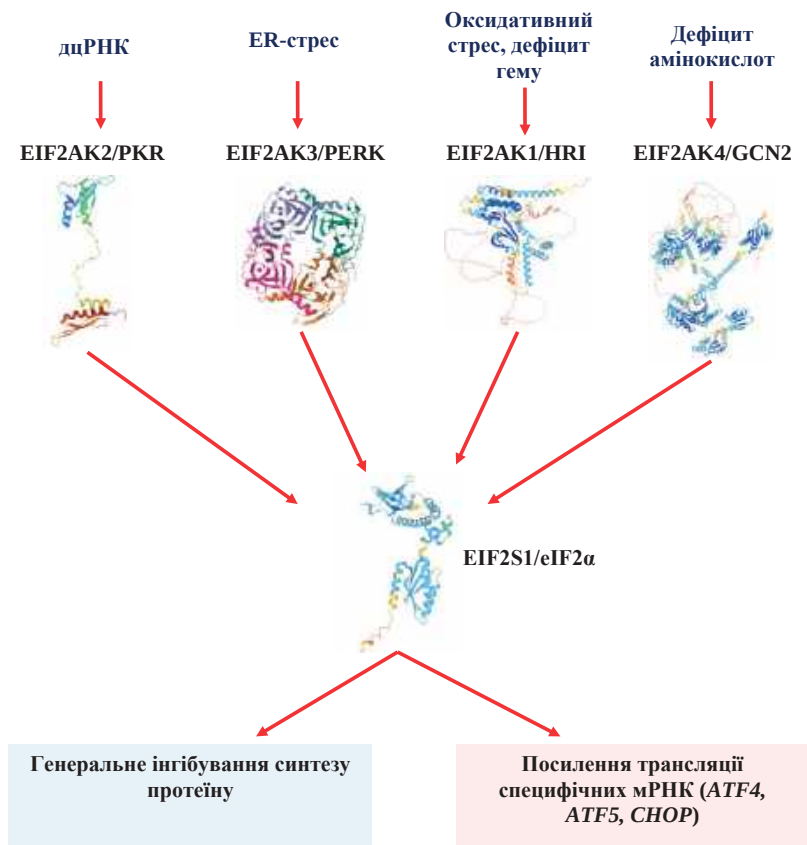


Рис. 15. Індукція інтегрованої реакції на стрес

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/CCK⁺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 гетеротриммерний 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 гетеротриммерного 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 імпорту 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-

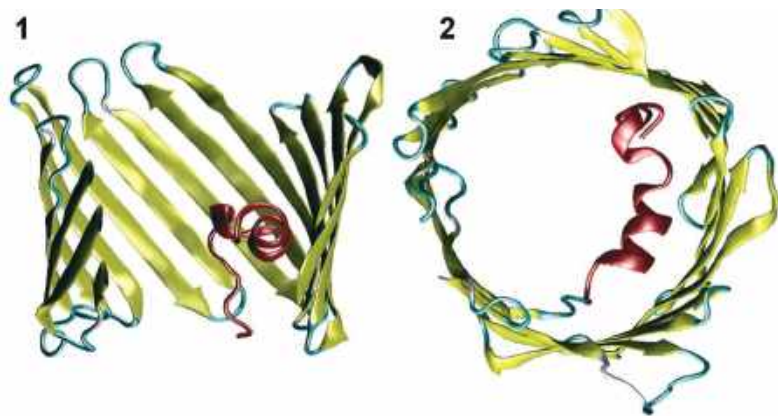


Рис. 16. 3D-структура каналу VDAC1 [Rostovtseva TK. та співавт., 2020]

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 препро-теїнів 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-КоА-синтетазу (acyl-CoA synthetase long chain family member 1 – ACSL1), сприяє синтезу ацил-КоА безпосередньо біля входу в канал і транспортує ацил-КоА 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; ріанодиновим рецептором 2 IMM.

Необхідно зазначити, що VDAC1 та VDAC2 беруть участь у регуляції апоптозу клітин. Так, протеїн VDAC1 опосередковує вивільнення цитохрому с (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 індукують 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.

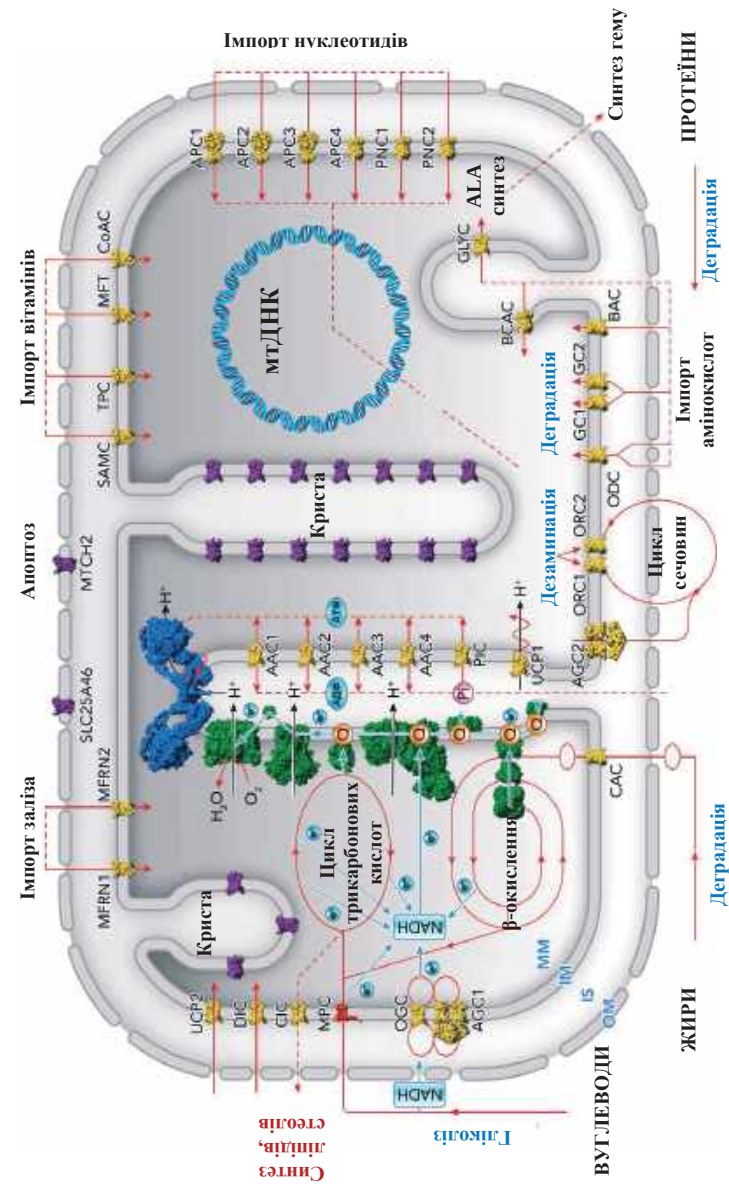


Рис. 17. Родина мітохондріальних носіїв людини (SLC25) у метаболізмі та функції мітохондрій [Kunji ERS. і співавт., 2020]

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).

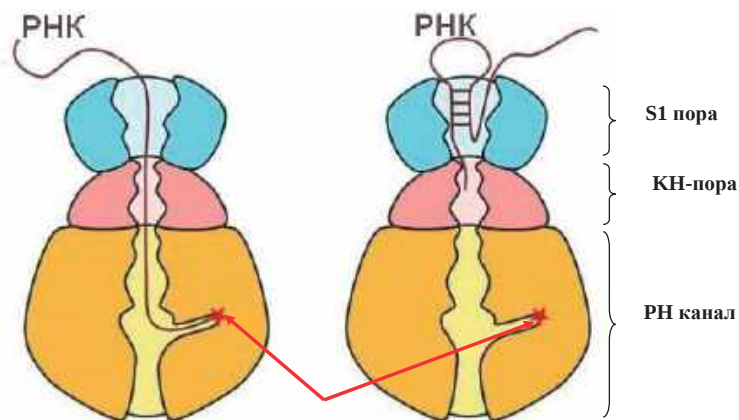


Рис. 18. Полінуклеотидфосфорилаза людини [Jeandard D. та співавт., 2019]

Транслокація РНК через IMM залишається маловивченим процесом. Продемонстровано, 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>SncmtRNA</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	Центральна нервова система та скелетні м'язи
AGC2	<i>SLC25A13</i>	аспартат	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).

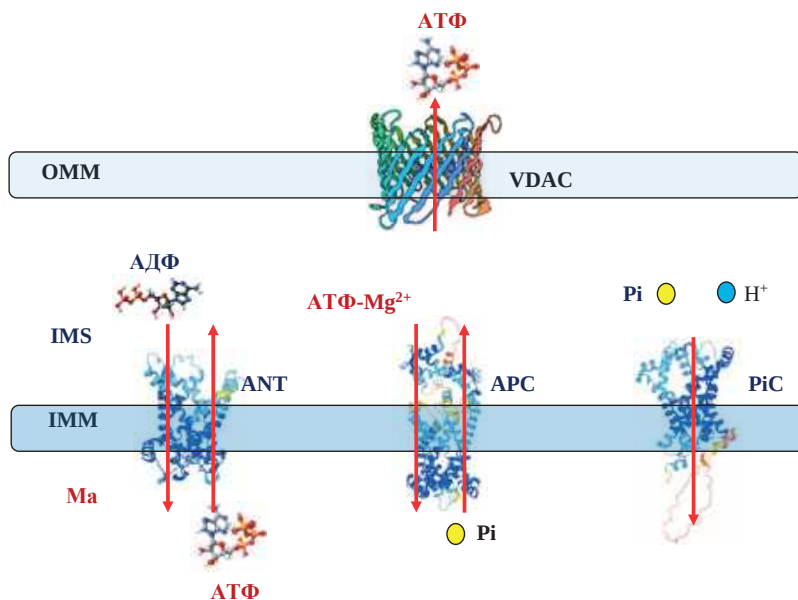


Рис. 19. Транслокація АДФ, АТФ та субстратів, необхідних для синтезу АТФ, в мітоматрикс

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>).

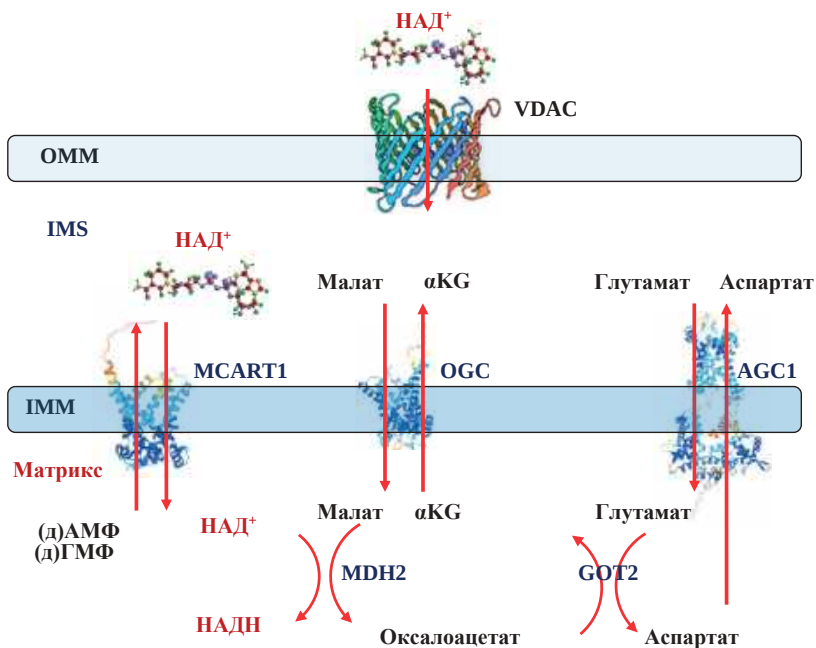


Рис. 20. Транслокація НАД^+ через ІММ та підтримка балансу $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ в мітоматриксі

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/SLC25A12 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).

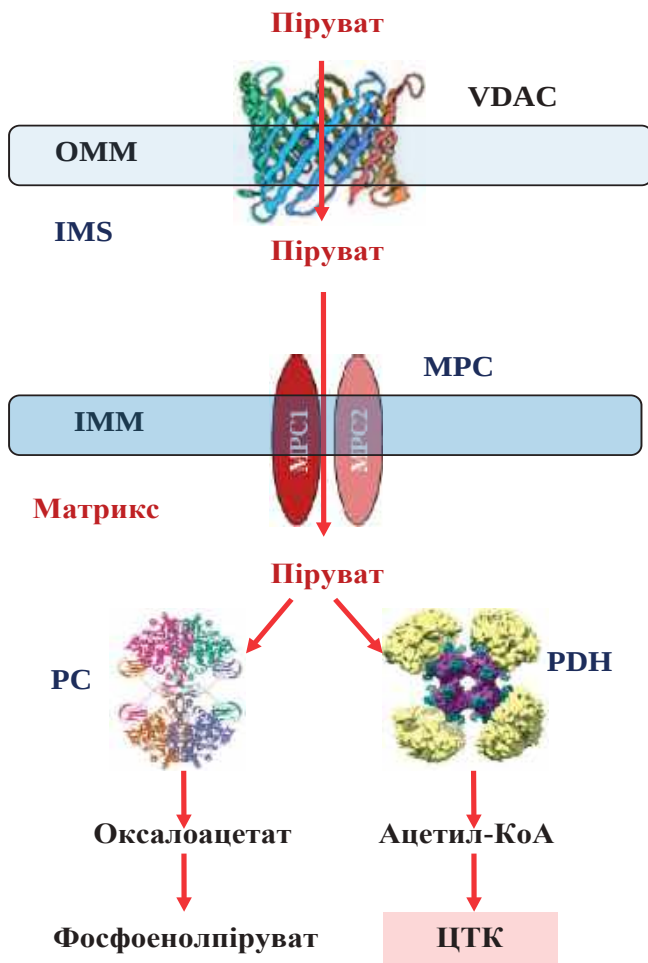


Рис. 21. Переносник пірувату через IMM

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.

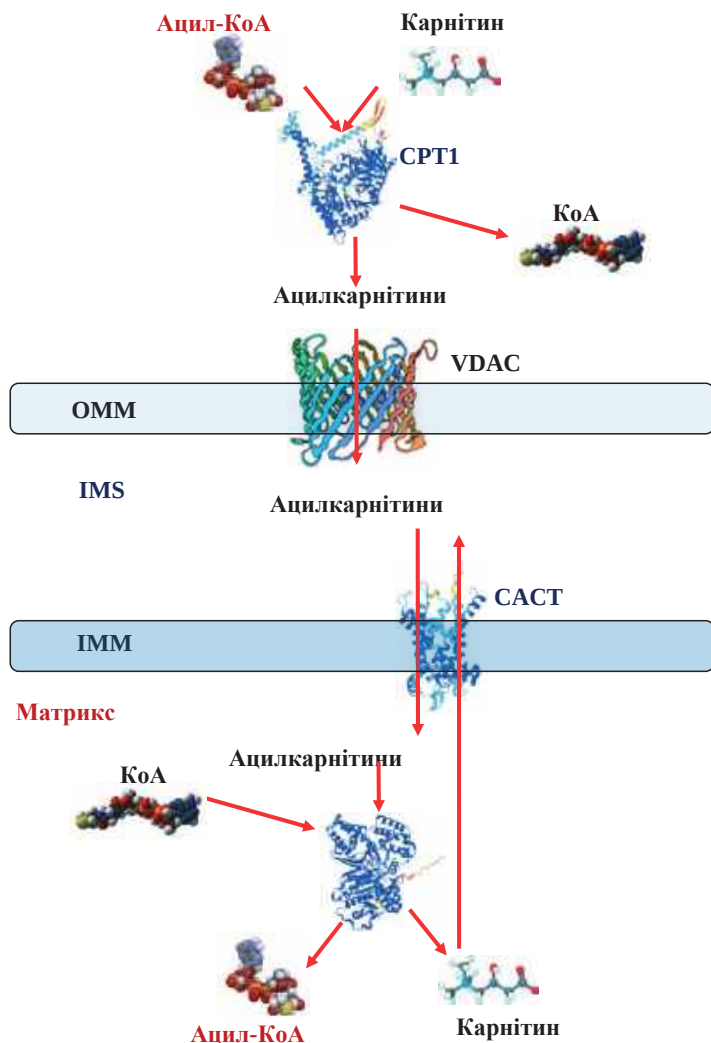


Рис. 22. Переносник ацил-КоА через IMM

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.

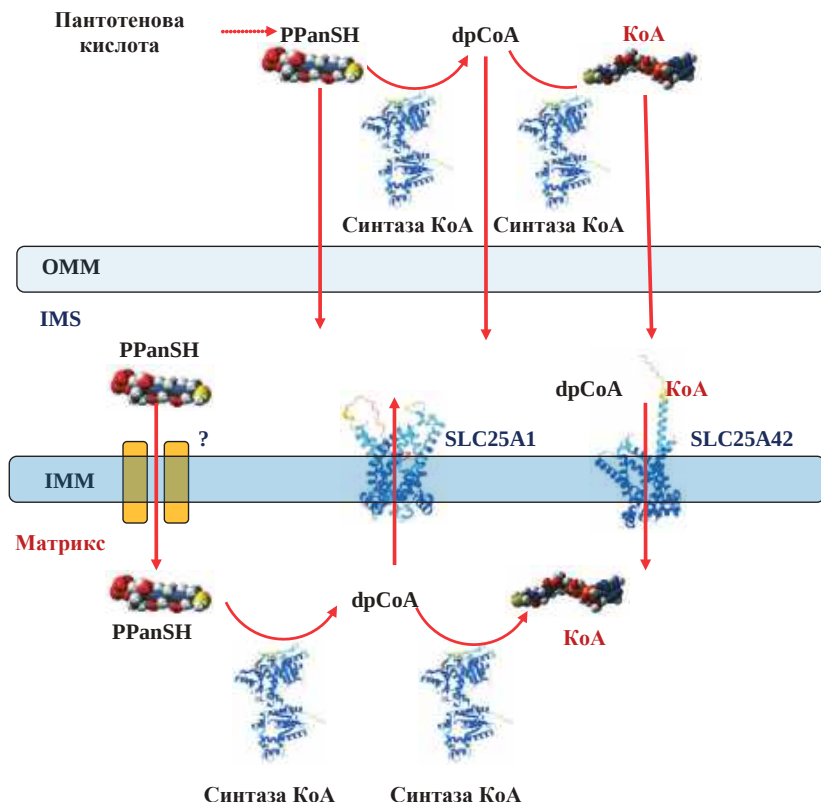


Рис. 23. Переносники CoA і його попередників через IMM

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).

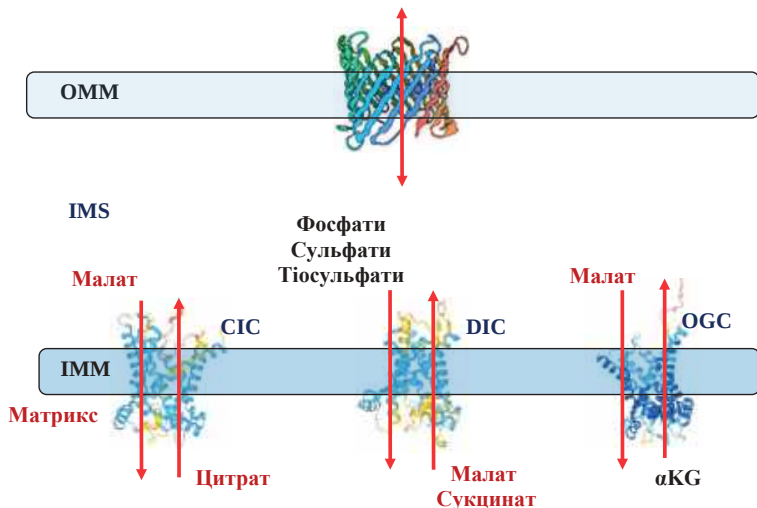


Рис. 24. Переносники цитрату, малату та сукцинату через IMM

Мітохондріальний CIC/SLC25A1, також відомий як білок-переносник цитрату (citrate transporter protein – СТР), 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-СoА 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).

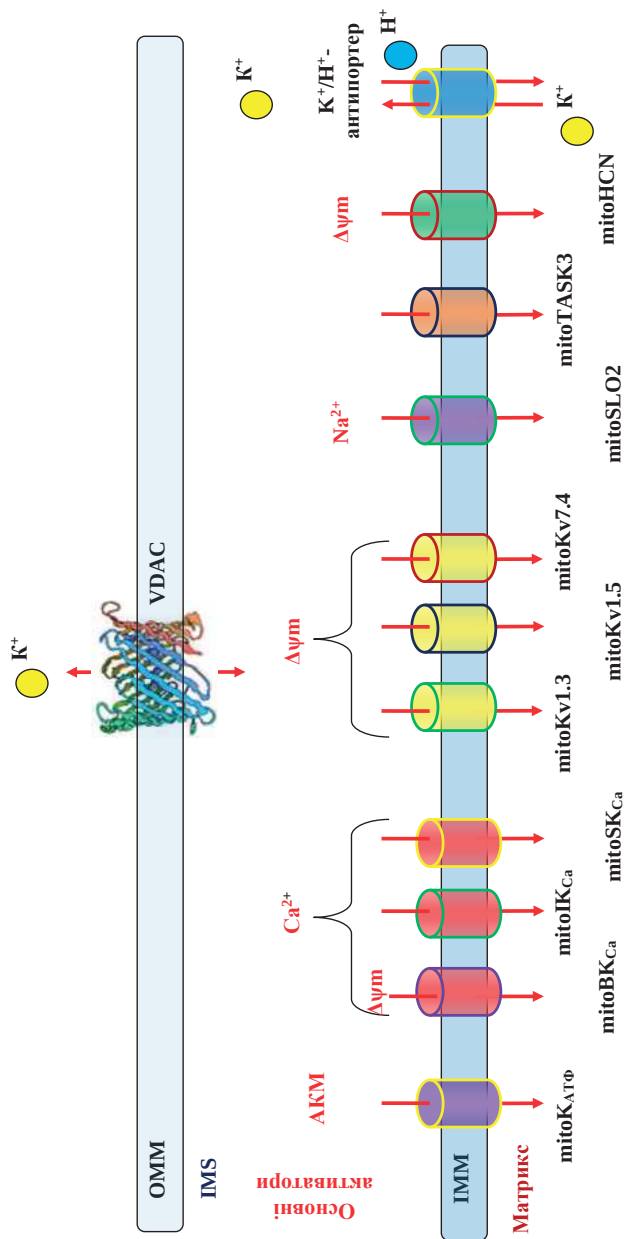


Рис. 25. Калієві канали IMM

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 депполяризацію, 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 двофазовими 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	Ендометрій
mitoIK _{Ca}	KCNW4	Мітохондріальний кальцій-активованій калієвий канал з проміжною провідністю	Спинні залози
mitoSK _{Ca}	KCNW1	Мітохондріальний кальцій-активованій калієвий канал з малою провідністю	Головний мозок
	KCNW2		Наднирники, печінка
	KCNW3		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 провiднiстю ($\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$) присутнi на IMM мiтохондрiй кардiомiоцитiв, мiоцитiв скелетних м'язiв, ендотелiоцитiв, епiтелiоцитiв бронхiального дерева та фiбробластiв шкiри. Канали iз середньою провiднiстю ($\text{mitoIK}_{\text{Ca}}$) iдентифiкованi на IMM мiтохондрiй клiтин раку товстої кишкi людини; а канали з малою провiднiстю 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 mitoIKCa та mitoSKCa взаємодiють з кальцiєм опосередковано – через кальмодулiн.

Канал mitoBKCa є унiкальним класом iонних каналiв з високою одноканальною провiднiстю калiю, який вiдрiзняється вiд iнших каналiв цiєї групи наявнiстю 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 mitoBKCa 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+} . Прекондиціонування 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).

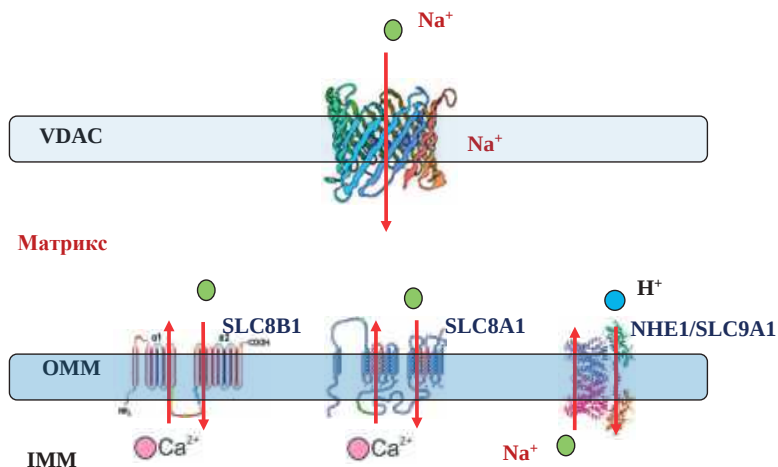


Рис. 26. Переносники натрію через IMM

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 ріанодиноним 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.

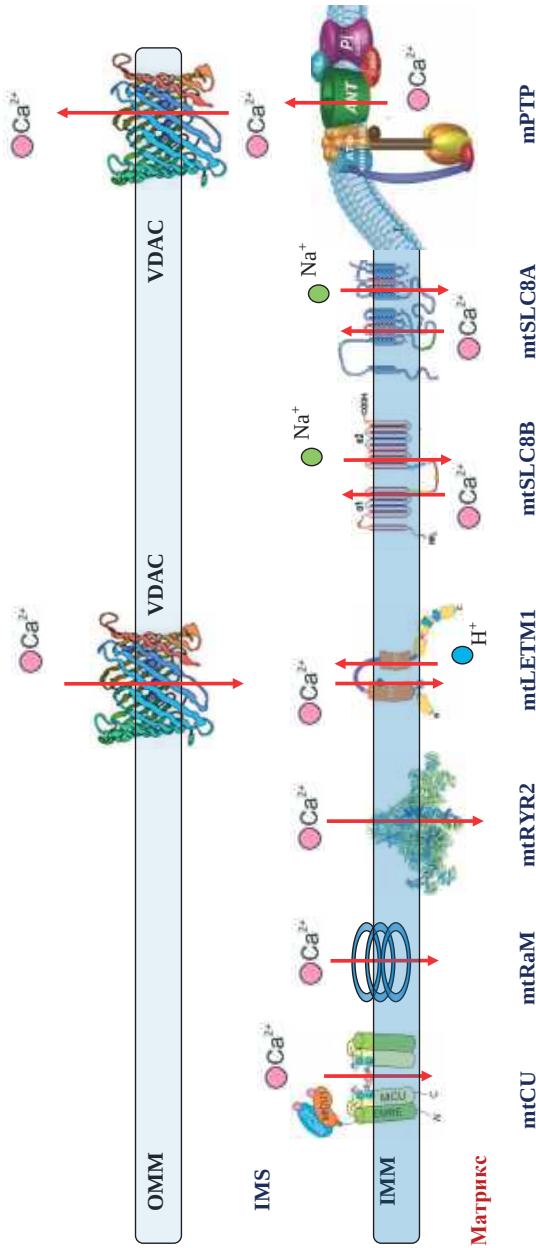


Рис. 27. Переносники кальцію через IMM і канал mPTP

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 С-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 С-термінальні регіони проникають у мітохондріальний матрикс, а домен DIME звернений у міжмембранний простір. Великий N-термінальний регіон протеїну MCU містить MCU-регульовальну кислотну ділянку

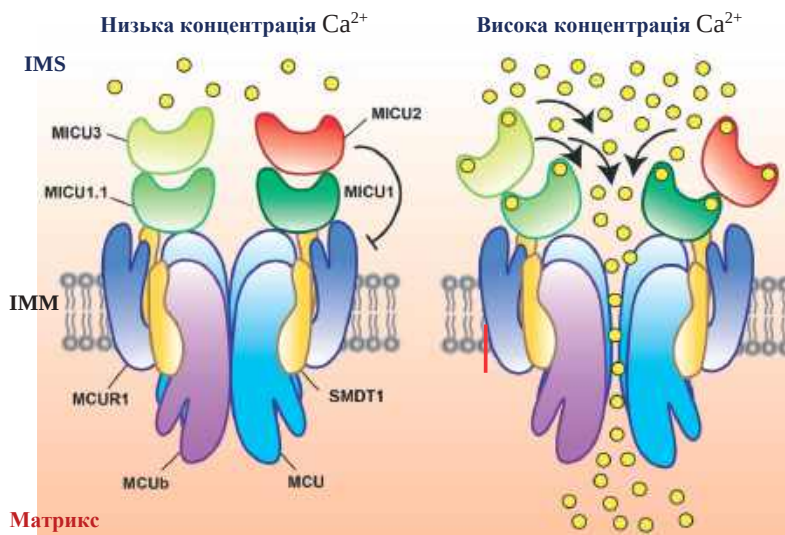


Рис. 28. Мітохондріальний комплекс уніпортера кальцію
[Pallafacchina G та співавт., 2018]

(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-

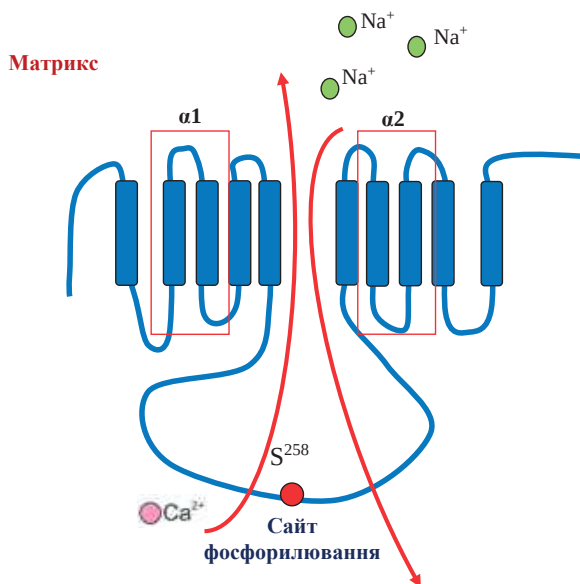


Рис. 29. Будова і функціонування молекули обмінника mtNCLX/SLC8B1

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).

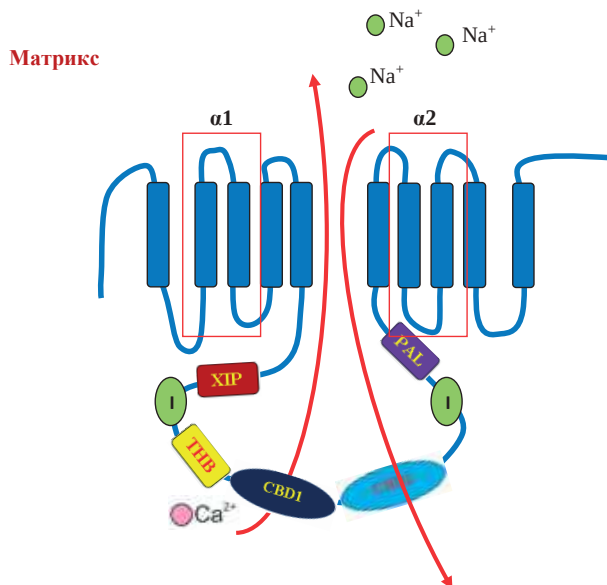


Рис. 30. Будова та функціонування молекули обмінника mtNCX1/SLC8A1

Примітка: CBD – Ca²⁺-зв'язувальний домен; I – Na⁺-інгібуєючий 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).

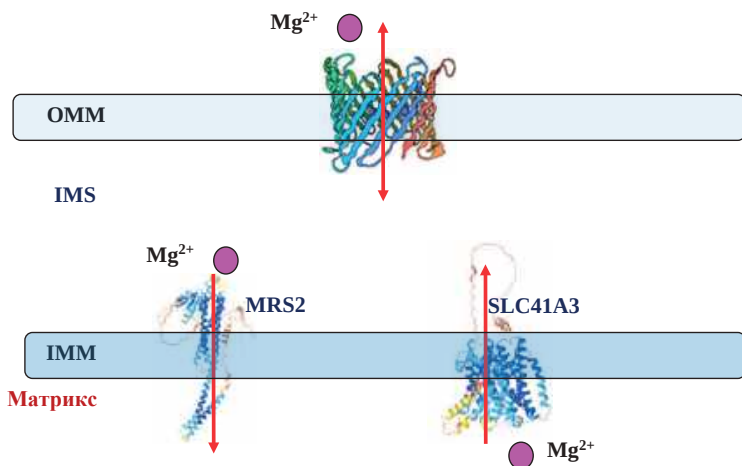


Рис. 31. Переносники магнію

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 внутрішньомітоматричної 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).

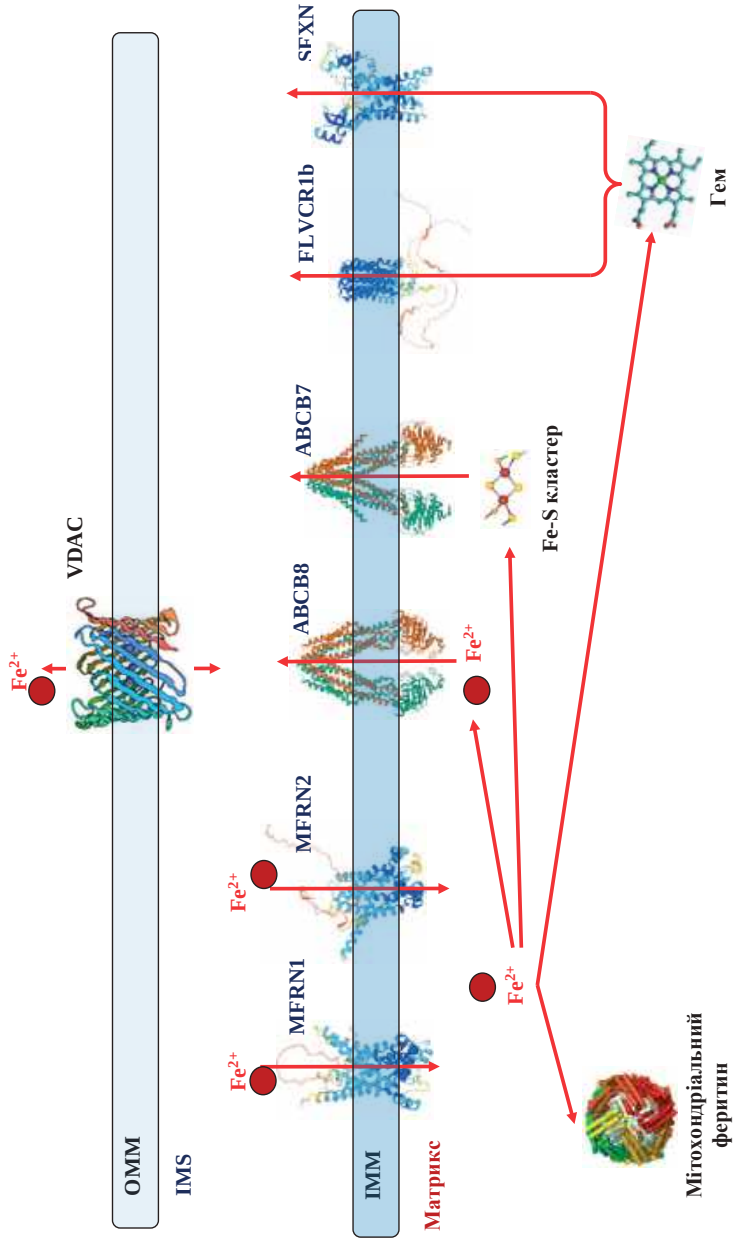


Рис. 32. Переносники заліза через IMM

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).

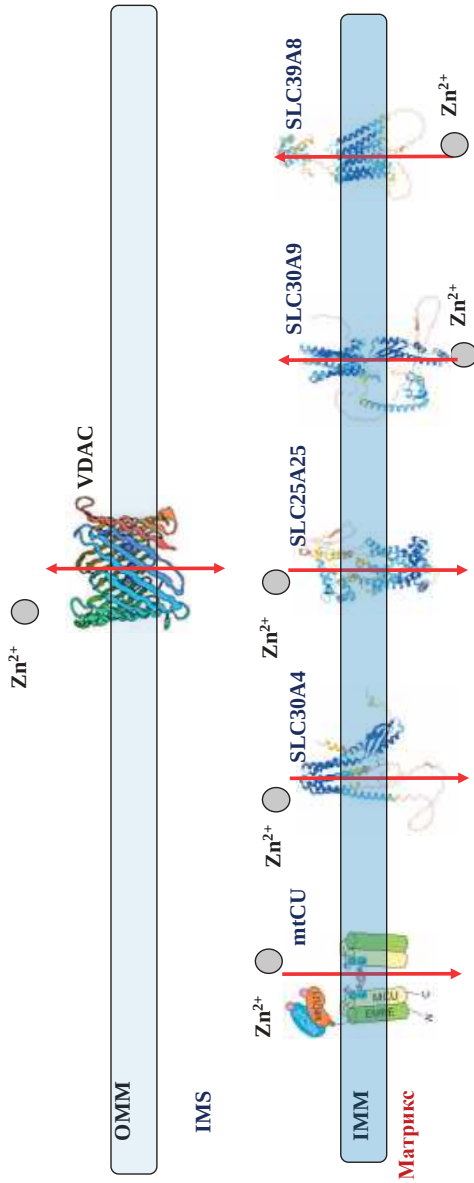


Рис. 33. Переносники цинку через IMM

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. 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 (anoctamin – 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 – РТРС). Згодом комплекс РТРС 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).

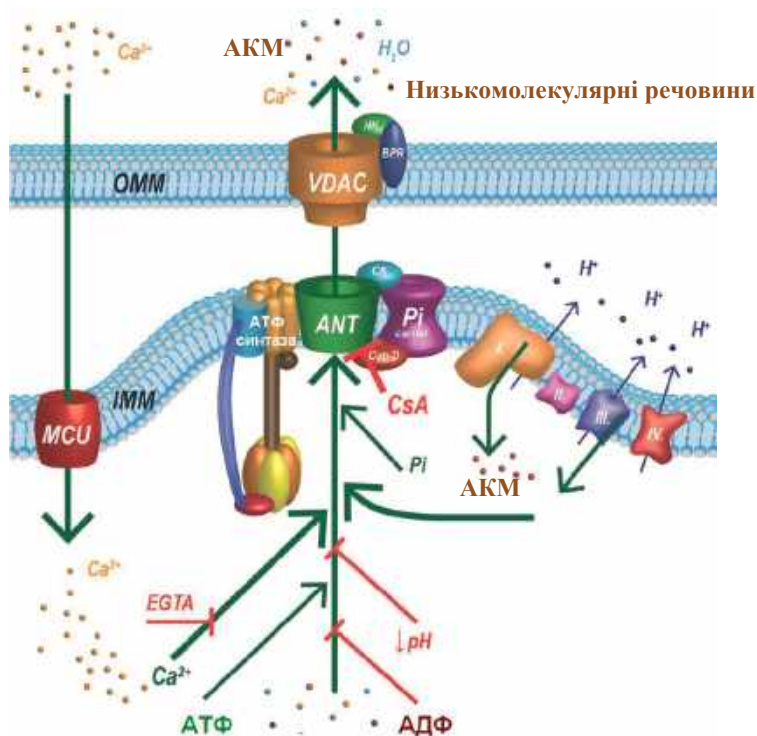


Рис. 34. Модель пори mPTP (АТФ-сінаптосоми) [Endlicher R. та співавт., 2023]

Відкриття пори mPTP індукується втратою мітохондріального трансмембранного потенціалу ($\Delta\psi_m$), іонами Ca^{2+} , АКМ, 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

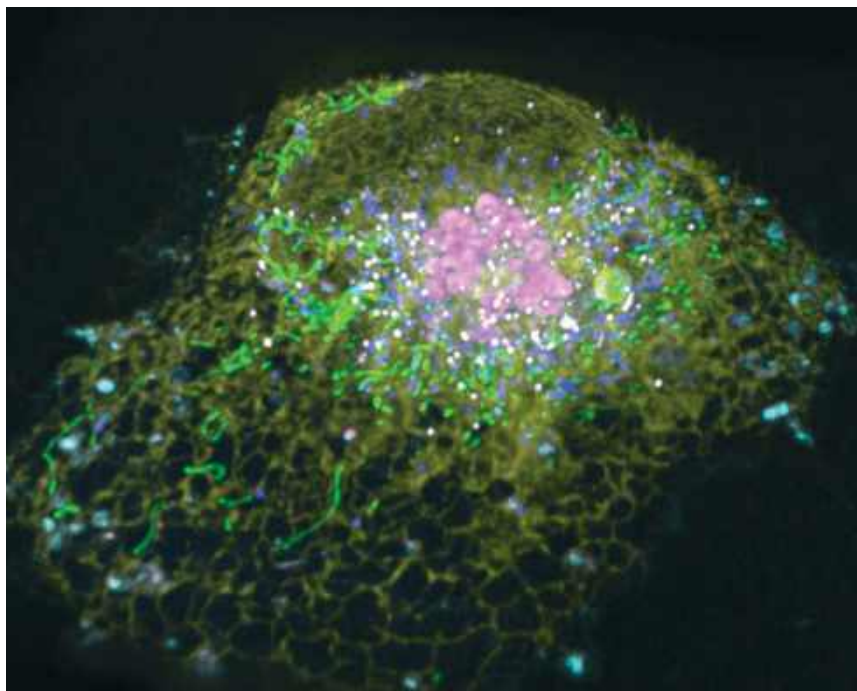
Мітохондрії беруть участь в організації міжорганелярних та інтерцелюлярних комунікативних мереж, встановлюючи безпосередній фізичний контакт з іншими органелами власної клітини, або транслокуючись у клітини-реципієнти, або посилаючи мітохондріальні сигнали за допомогою як внутрішньо-, так і позаклітинних 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/un20jsubzvY>).

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.

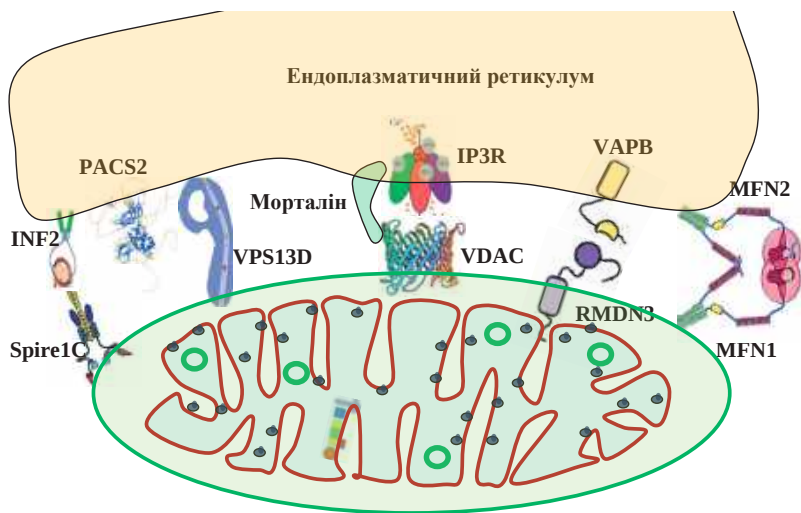


Рис. 36. Будова MERC

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 OMM (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 лізосою безпосередньо передують поділу мітохондрій.

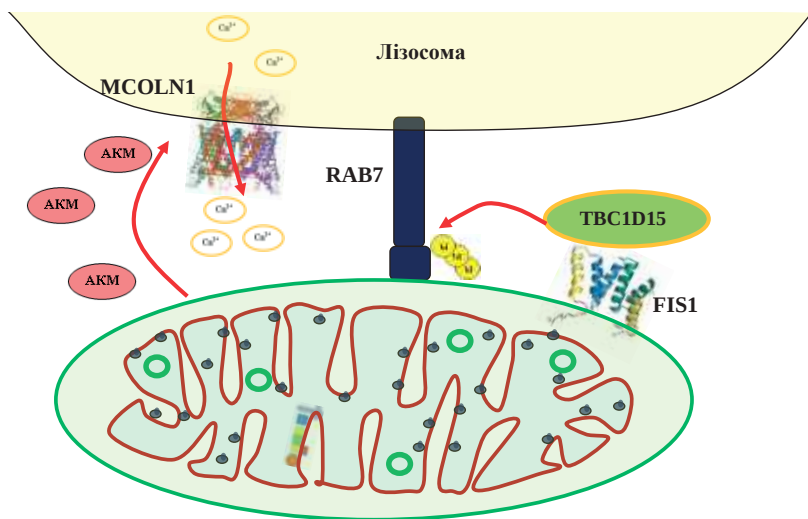


Рис. 37. Будова MCS мітохондрії-лізосоми

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 (mucolipin 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).

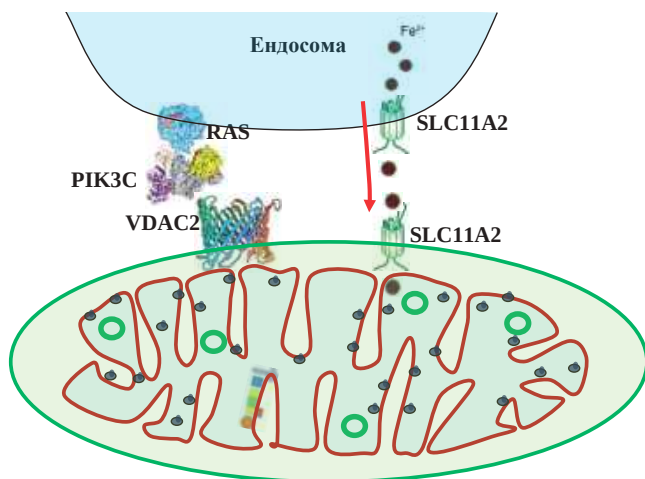


Рис. 38. Будова MCS мітохондрії-ендосоми

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 цитоліми 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

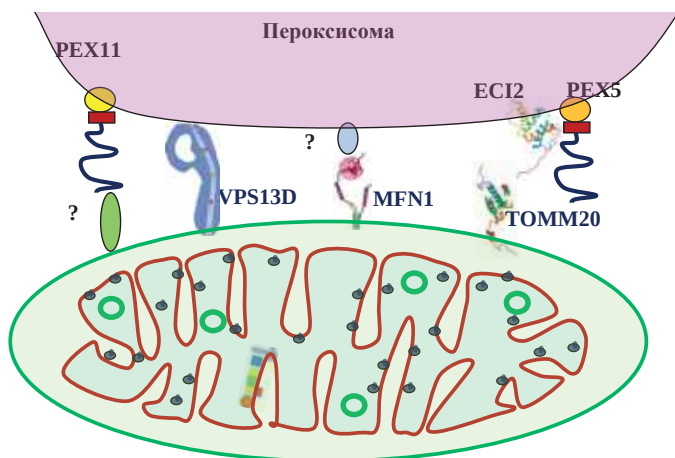


Рис. 39. Будова MCS мітохондрії-пероксисоми

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, мазезинів 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).

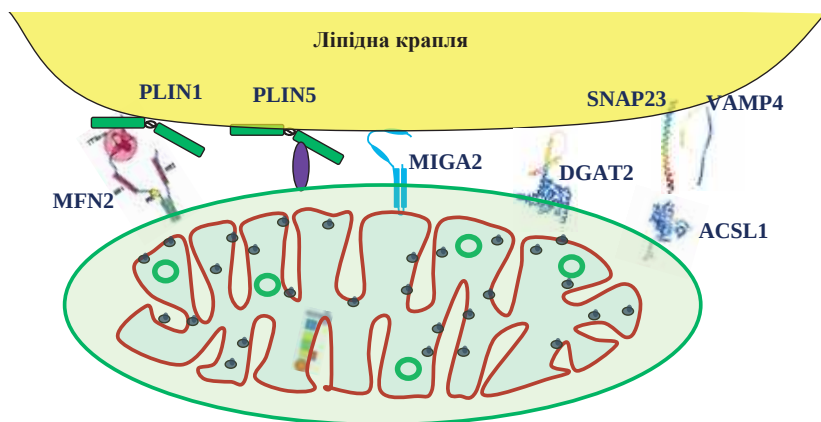


Рис. 40. Будова MCS мітохондрії-ліпідної краплі

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.

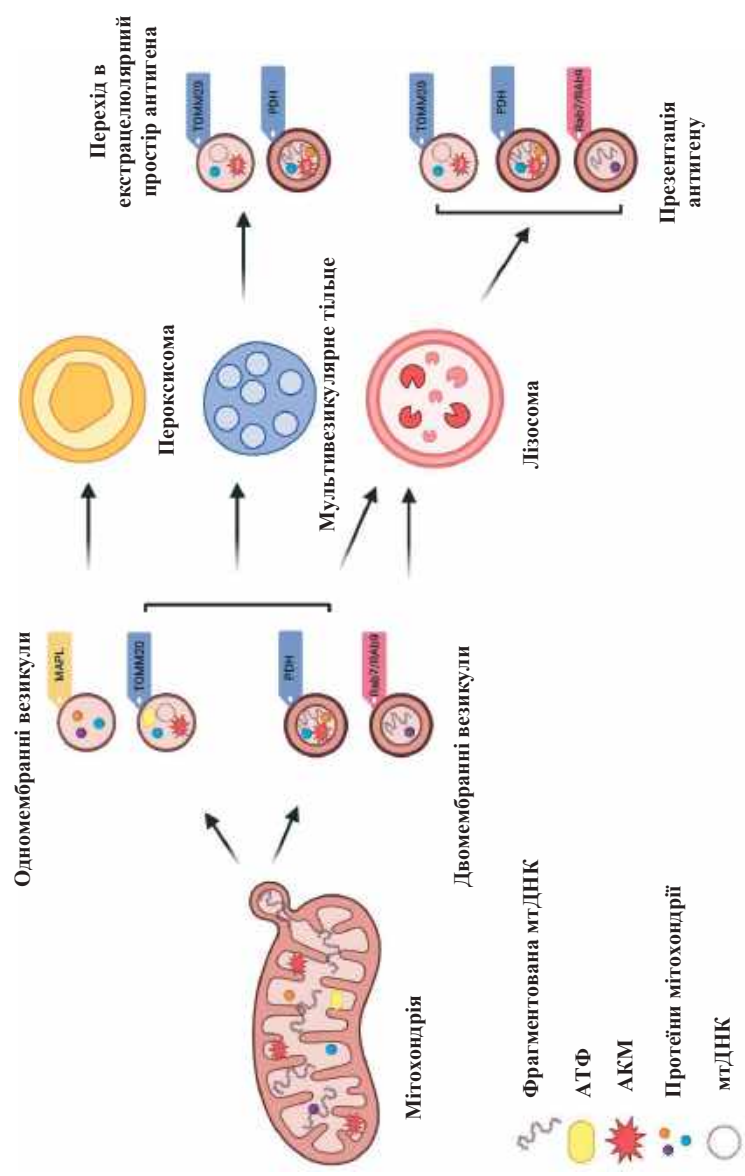


Рис. 41. Типи везикул мітохондріального походження [Рісса А. та співавт., 2023]

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 убіхінонредуктази

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 мітома-триксу. 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 МНС 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 щілинні 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 ТНТ 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 ТНТ 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 ТНТ, які тягнуться до реципієнтної клітини. Переміщення мітохондрій у ТНТ 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 індукуює 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).

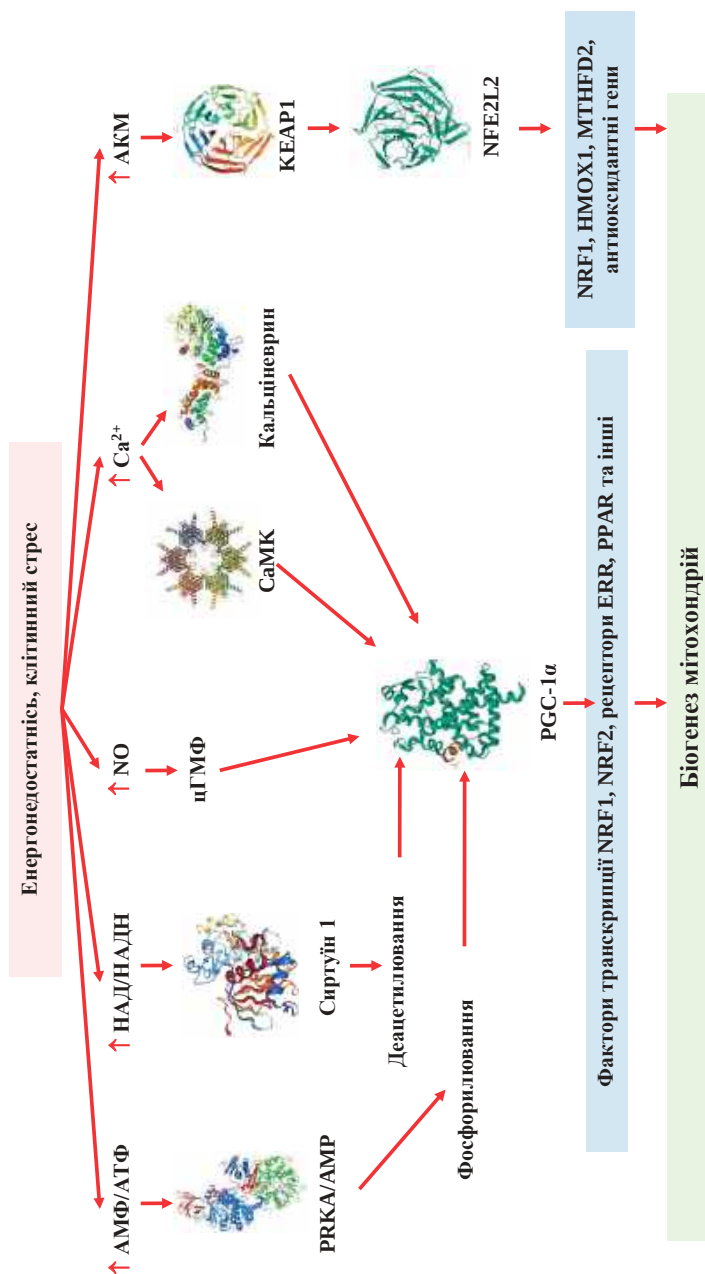


Рис. 42. Мітохондріальний біогенез

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).

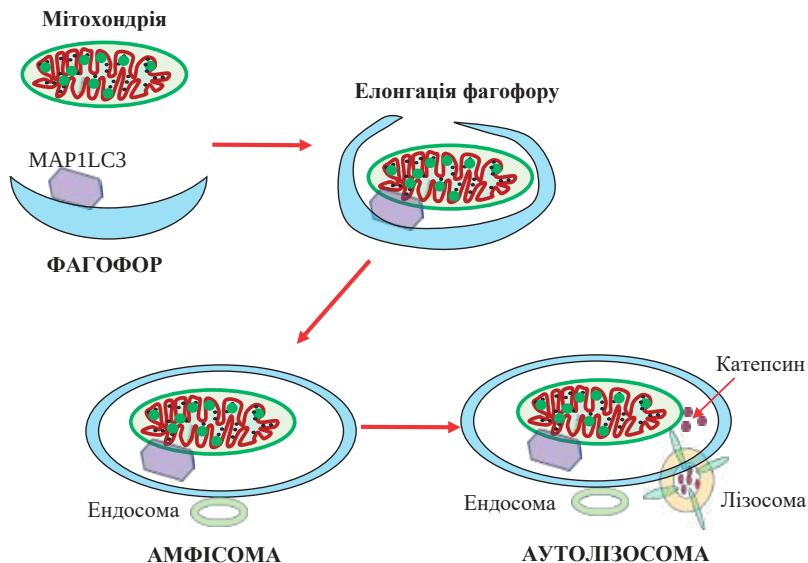


Рис. 43. Макроаутофагія

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/wQi ygXRR5OY>; <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 убіквітинпротеїнлігазу E3 PRKN. Після рекрутування на ОММ, лігаза 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 індукує активацію локальної збірки актину навколо мітохондрії до повного оточення мітохондрії актоміозиною 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

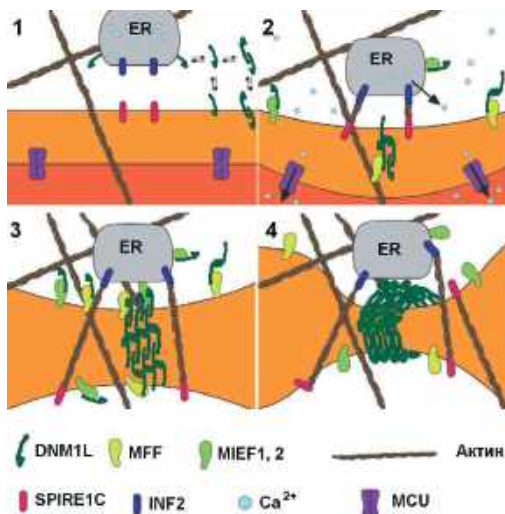


Рис. 44. Ділення мітохондрії [Fenton AR. та співавт., 2021]

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).

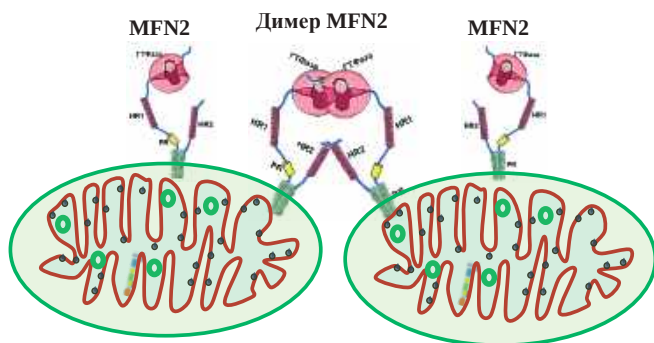


Рис. 45. Злиття ОММ

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

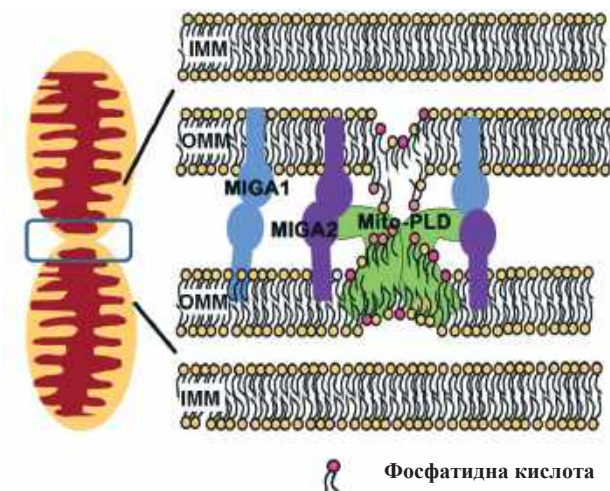


Рис. 46. Роль протеїнів MIGA в процесі злиття мітохондрій
[Zhang Y. та співавт. 2016]

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 цитолем, 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

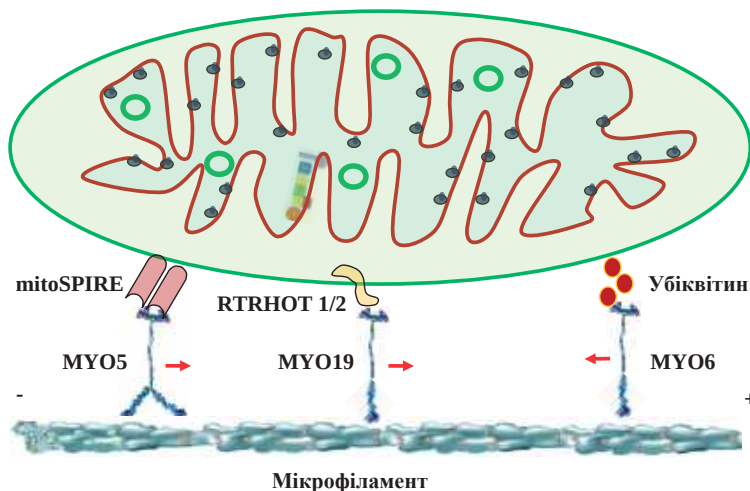


Рис. 47. Взаємозв'язки мітохондрії та мікрофіламентів клітини

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 якор, 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-

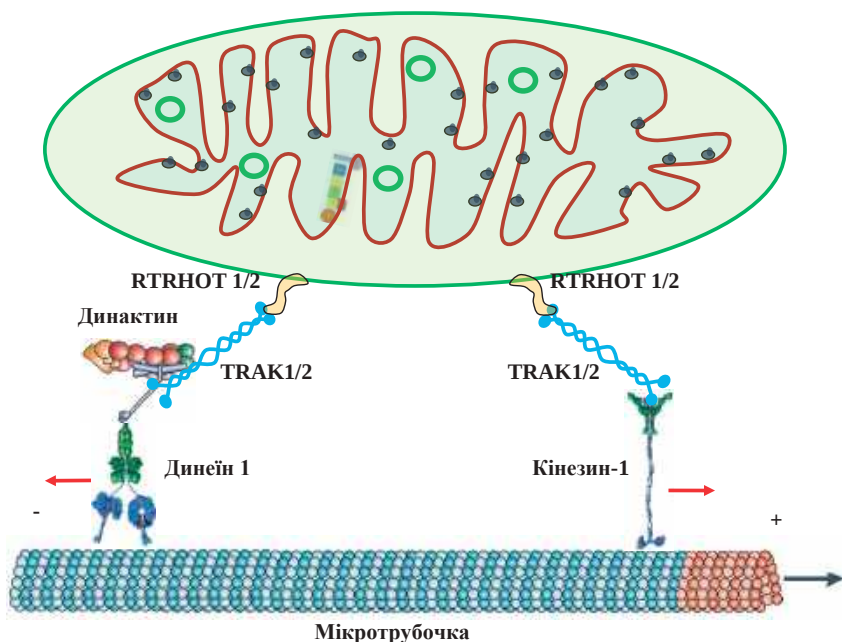


Рис. 48. Транспортування мітохондрії по треку мікротрубочок клітини

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>).

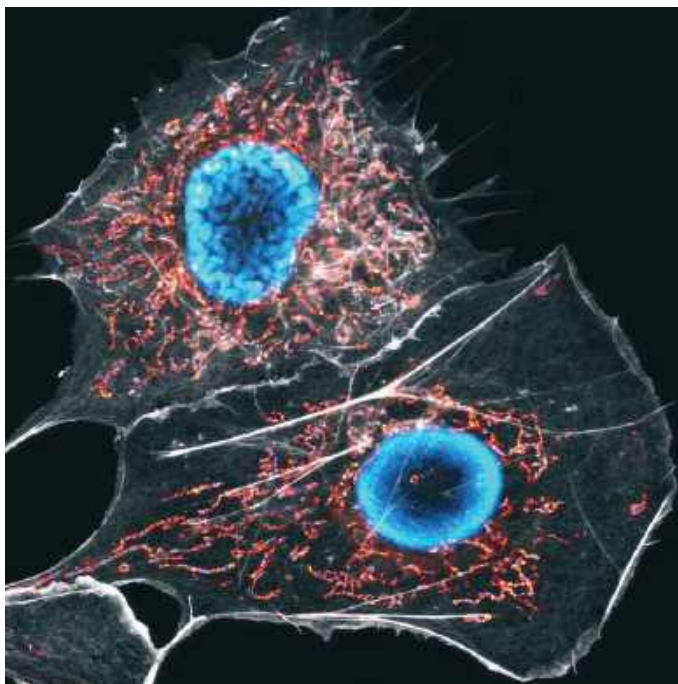


Рис. 49. Мітохондріальна мережа, вкрита щільними актиновими волокнами, у фібробластоподібній «безсмертній» клітині африканської зеленої мартишки (COS-7) [https://twitter.com/stephan_till/status/1482743235911036930]

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 окиснення 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), дигідроліпілтрансациетилази (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 алаїн. 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 ацилкарнітини, 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 (лізін 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).

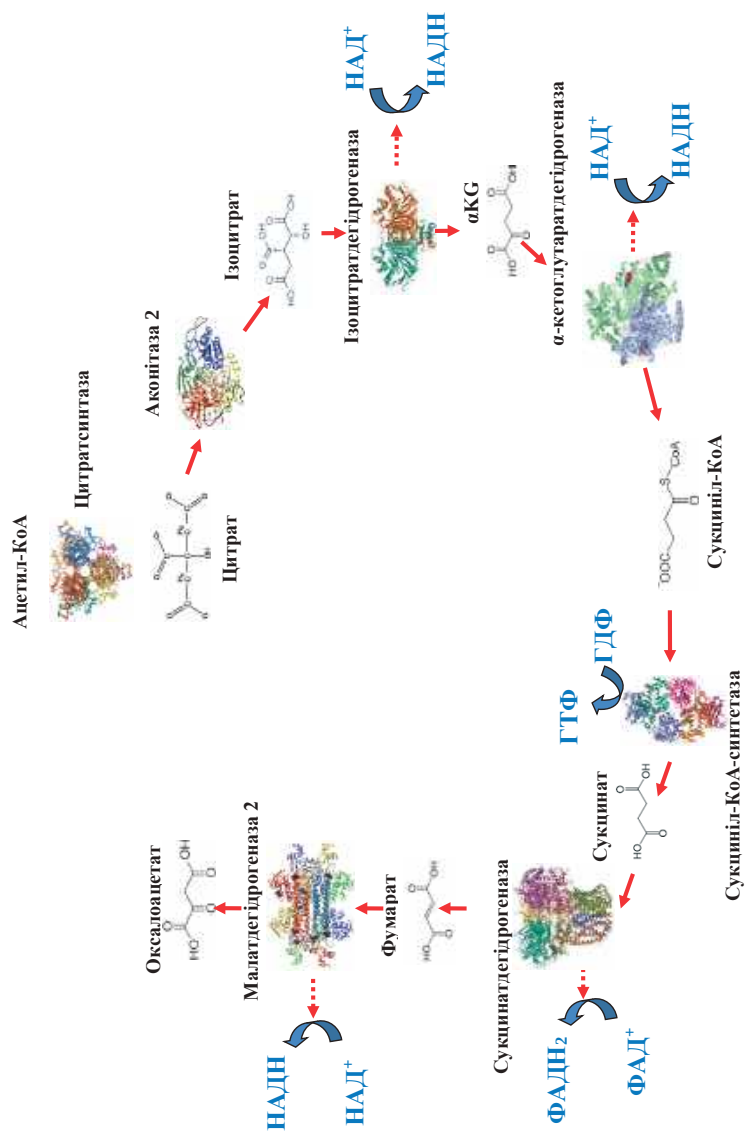


Рис. 50. Крикл трикарбонових кислот

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.

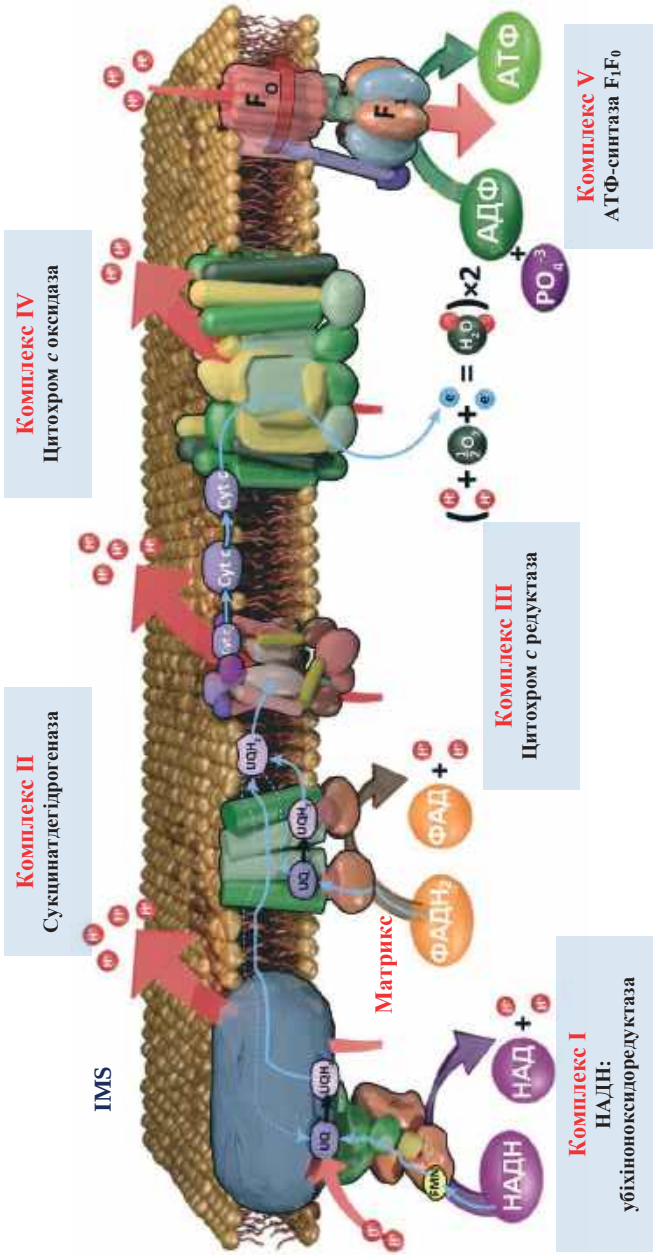


Рис. 51. Мітохондріальний дихальний ланцюг [Trushina E. та співавт., 2022]

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) кодуються 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 I ЛЕТ L-подібну форму (рис. 52).

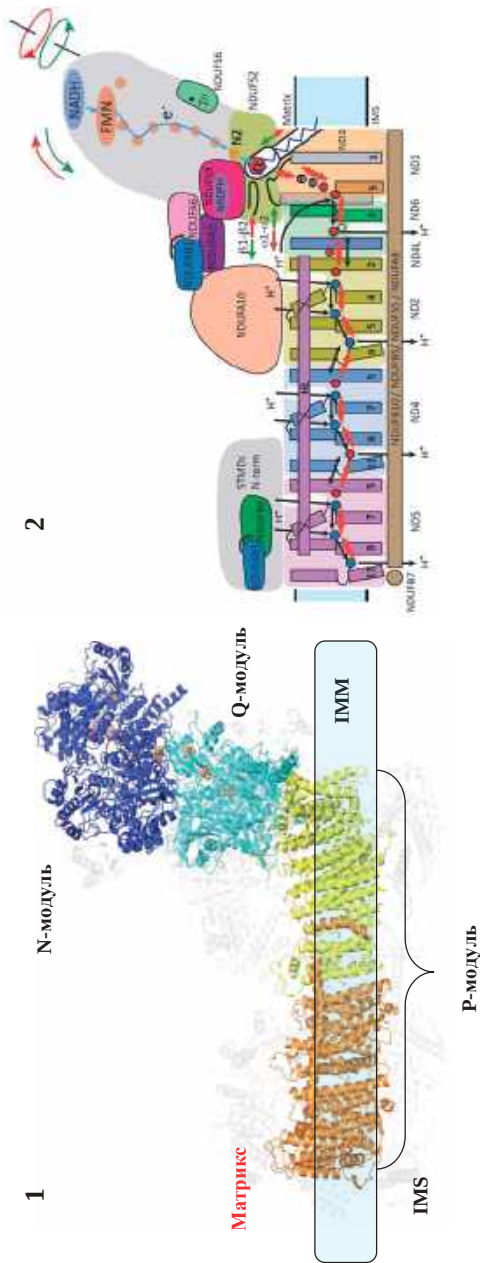


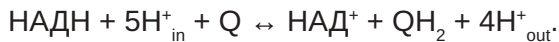
Рис. 52. Будова і функціонування комплексу I ЛЕТ [Гієдоргсук К., Sazanov LA., 2018]
Примітка: 1) модульна архітектура комплексу I; 2) траєкторія руху електронів.

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 (O_2^-).

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 O_2^- .

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).

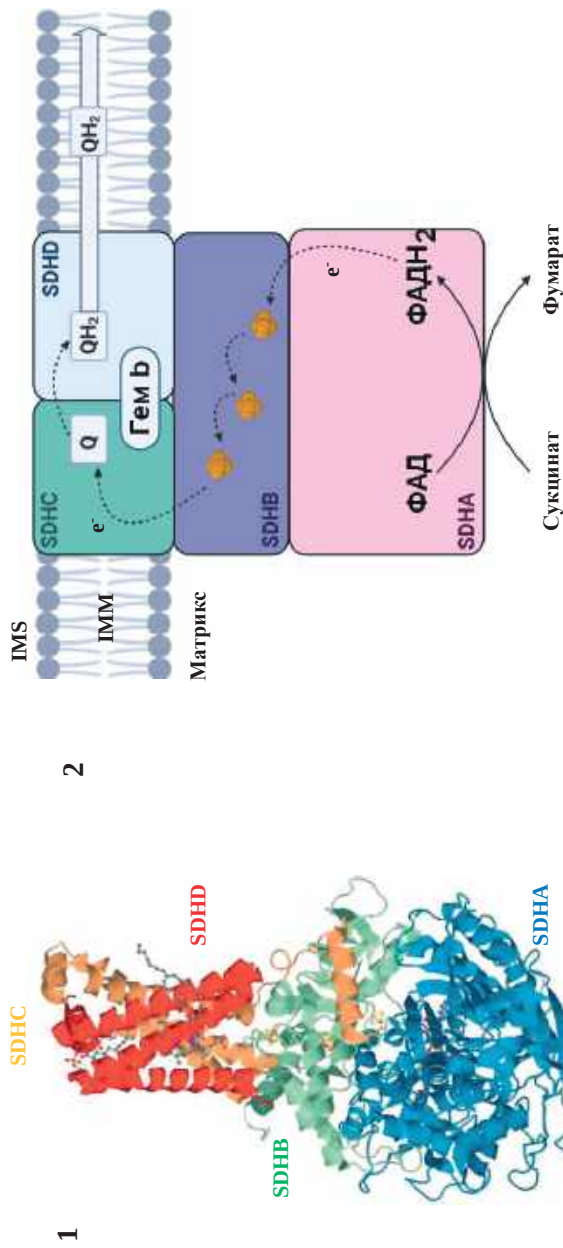


Рис. 53. Будова і функціонування комплексу II ЛЕТ [Bezawork-Geleta A. та співавт., 2017; Fullerton M. та співавт., 2020]

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

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

Субодиниця	Тип субодиниці	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		
Субодиниця 9	Допоміжна	Ядерна ДНК		

Каталітичний центр цитохром с оксидоредуктази складається з трьох основних субодиниць: цитохрому *b*, цитохрому *c* та протеїну Rieske (UQCRFS1 або RISP). Субодиниця 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 субодиниця 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. Субодиниці цитохрому *c* і UQCRFS1 беруть участь у перенесенні електронів від сайту Q_o цитохром с оксидоредуктази до молекули Cyт *c* (рис. 54).

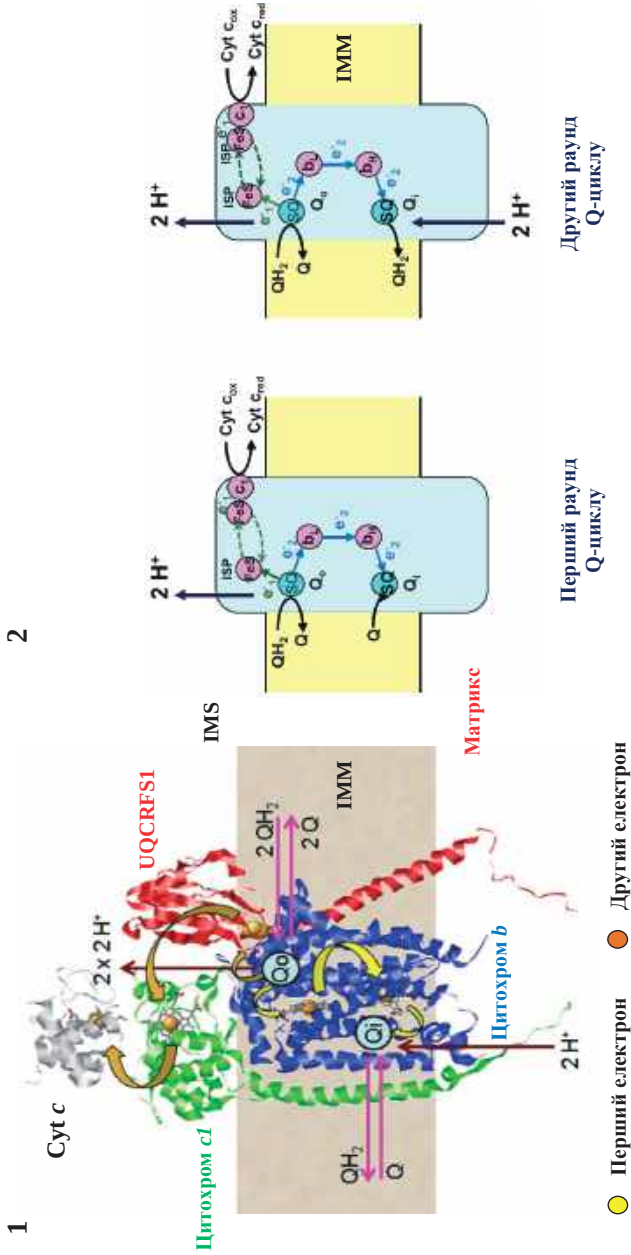
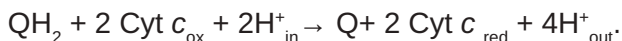


Рис. 54. Будова і функціонування комплексу III ЛЕТ [Meunier В. та співавт., 2013; Mazat JP. та співавт., 2020]

Примітка: 1) структура комплексу III; 2) Q-цикл.
Позначення: Q – убіхінон; QH₂ – убіхінол; 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 O₂ (відео: <https://youtu.be/AD0qTgT-gfI>). Три основні субодиниці (МТ-СО1, МТ-СО2 та МТ-СО3) кодуються 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	CEP89, CMC1, CMC2, COA1, COA2, COA3, COA5, COA6, COA7, COA8, COX10, COX11, COX14, COX15, COX16, COX17, COX18, COX19, COX20, COX23, COX24, 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).

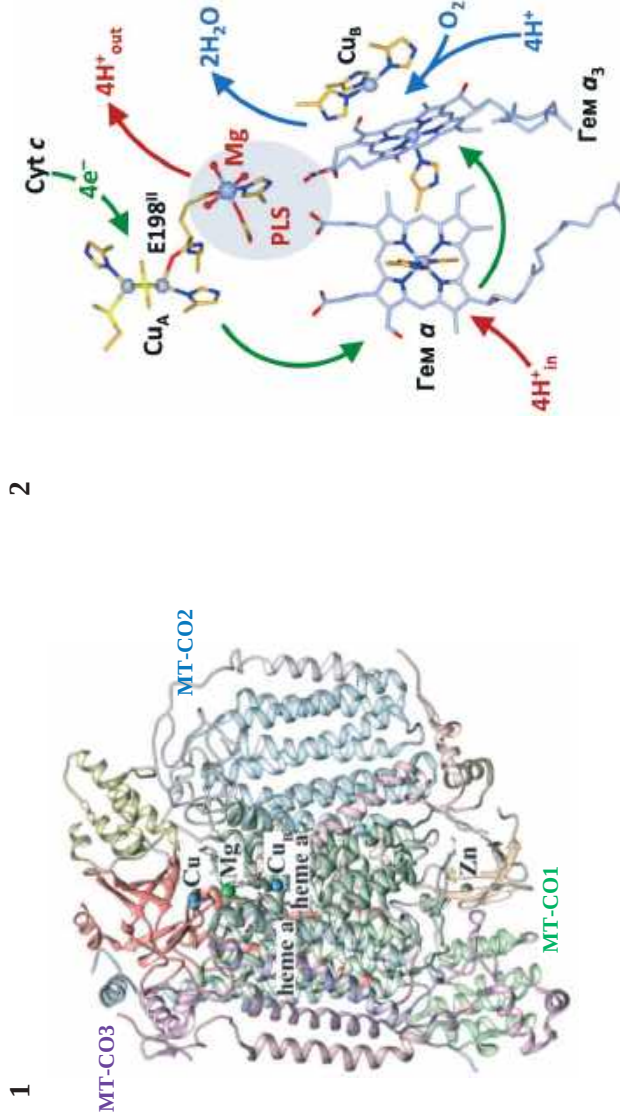


Рис. 55. Будова і функціонування комплексу IV ЛЕТ [Swaminathan AB., Gohil VM., 2022; Ishigami I. та співавт., 2023]

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

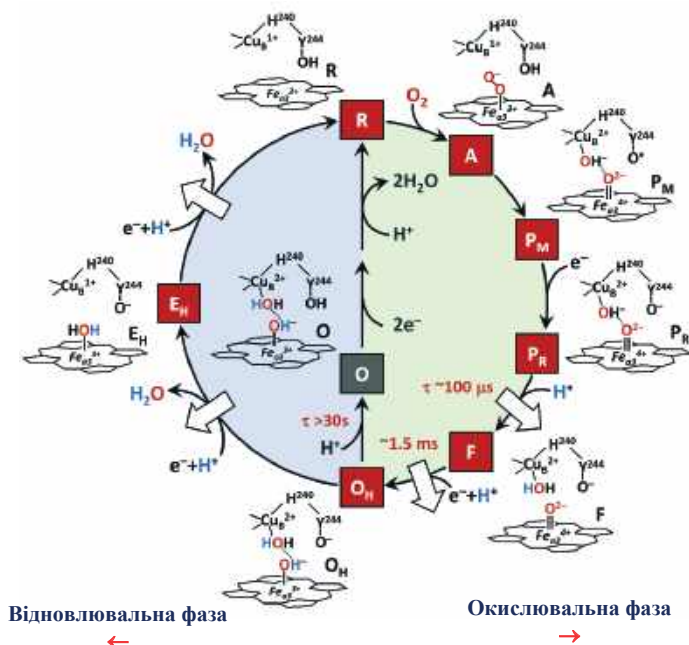


Рис. 56. Реакція відновлення кисню, каталізована цитохром с оксидазою [Ishigami I. та співавт., 2023]

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

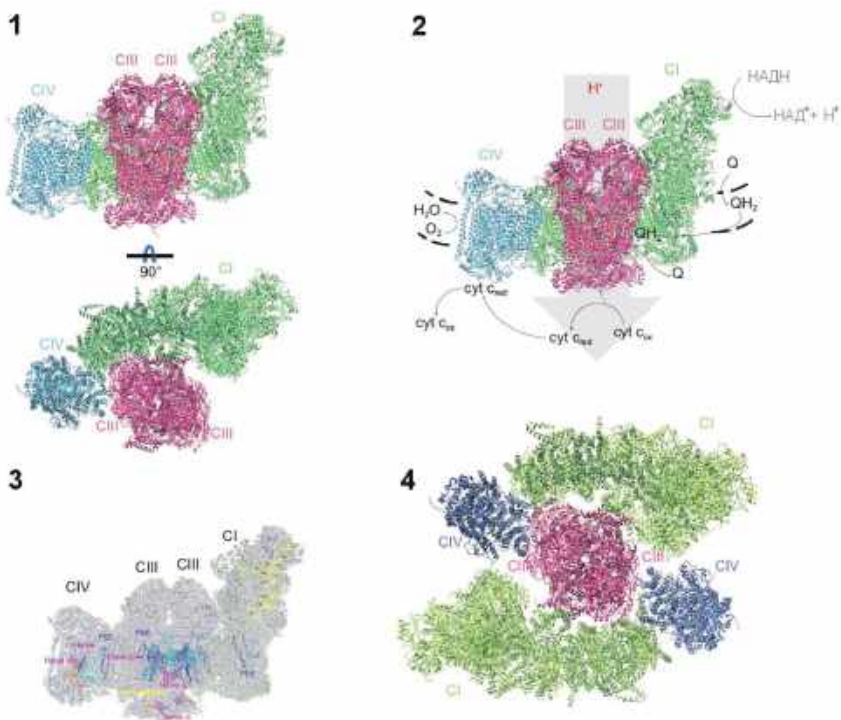


Рис. 57. Структури SC (I + III₂ + IV) і MC (I₂ + III₂ + IV₂) [Wu M. та співавт., 2020]

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

Субодиниця	Ранг субодиниці	Розташування гена	Кофактори	Фактори збирання
α (ATP5A1)	Основна	Ядерна ДНК		ATPAF1, ATPAF2, 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	mtДНК		
ATP8 (MT-ATP8, A6L)	Допоміжна	mtДНК		
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

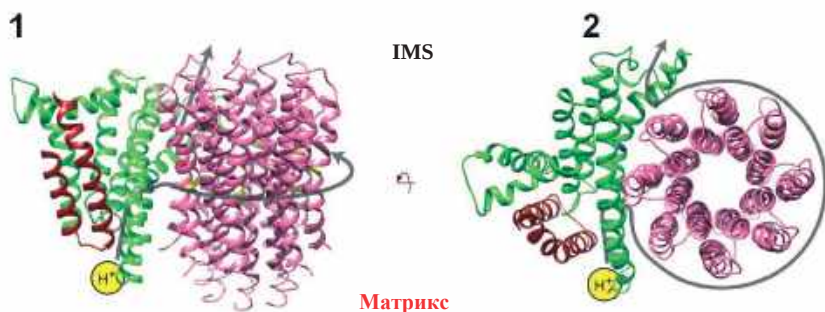


Рис. 59. Модель транслокації протонів [Zhou A. та співавт., 2015]

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) субдиниці α . Відстань між закінченням напівканалу входу та початком напівканалу виходу протонів у субдиниці α становить близько 6 Å. Вихідний напівканал закінчується у вигляді вирви, що дозволяє протонам легко вивільнятися в мітоматрикс.

Вісім субдиниць c , кожна з яких являє собою α -спіральною шпильку, утворюють кільцеподібний олігомер (c -кільце). Молекула субдиниці 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 субдиниці 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 субдиниці 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 субдиницями γ , δ і ϵ , і стаціонарним периферичним стеблом, утвореним субдиницями F_6 , a (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 субдиниця γ , яка міцно, але зворотно прикріплена до c -кільця, субдиниць δ і ϵ , що додатково посилює взаємодію центрального стебла з октамерним c -кільцем. Молекула субдиниці γ складається з N-термінального глобулярного «ніжного» домену, який стикається з субдиницями δ , ϵ і c -кільцем домену F_0 ; антипаралельного спірального домену,

що проходить через ядро гексамеру $\alpha_3\beta_3$; та С-термінальної подовженої α -спіралі, яка заповнює гідрофобний рукав гексамеру $\alpha_3\beta_3$, утворений петлями шести субодиниць α та β (відео: <https://youtu.be/0wLWiY1Xoko>) (рис. 60).

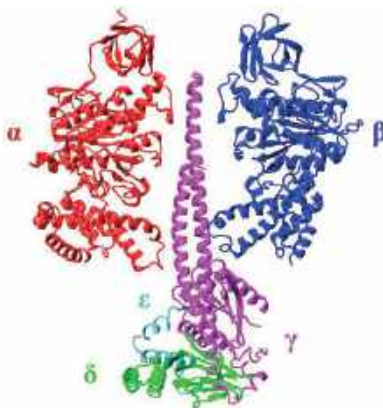


Рис. 60. Будова та розташування центрального стебла
[Marcela A., Rios M., 2019]

Периферичне стебло АТФ-синтази F_1F_0 простягається від субодиниці α домену F_0 до дистальної точки каталітичного домену F_1 , утримуючи каталітичний гексамер $\alpha_3\beta_3$ і субодиницю α у статичному стані щодо обертового с-кільця і центрального стебла. Під час каталізу периферичне стебло запобігає дисоціації гексамеру $\alpha_3\beta_3$ від центрального стебла. Крім того, периферичне стебло не обмежує обертання гексамеру $\alpha_3\beta_3$ 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 с-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 с-кільця, пов'язаного з субодиноцею δ . Таким чином, центральне стебло передає обертальний рух с-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 с-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 с-кільця на 360° проти годинникової стрілки, якщо дивитися з боку мітоматриксу. Після повного повороту с-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).

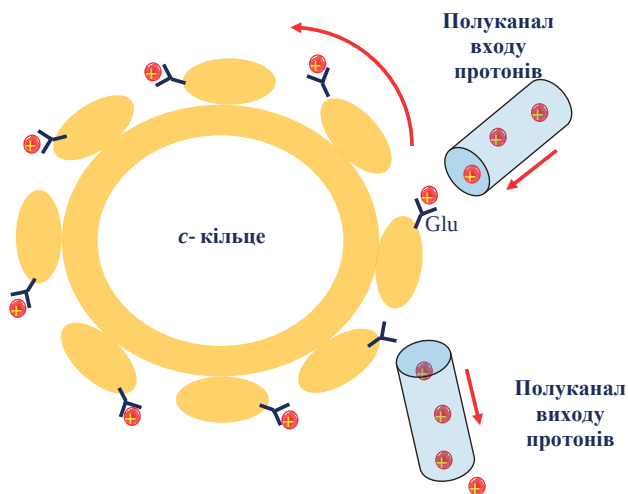


Рис. 61. Механізм обертання с-кільця і транслокація протонів

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).

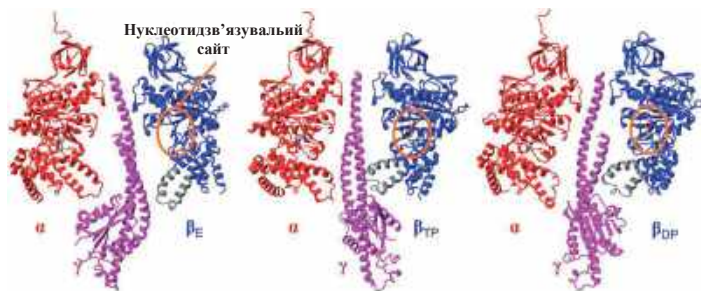


Рис. 62. Конформації субодиниць β гексамеру $\alpha_3\beta_3$ залежно від положення субодиниці γ [Marcela A., Rios M., 2019]

Субодиниця β у конформації βDP пов'язує АДФ та P_i , у конформації βTP індукує перетворення АДФ + P_i у АТФ; а її конформація βE вивільняє молекулу АТФ, що утворилася (відео: <https://youtu.be/nYIXFxoh1LM>; <https://youtu.be/OT5AXGS1aL8>) (рис. 63).

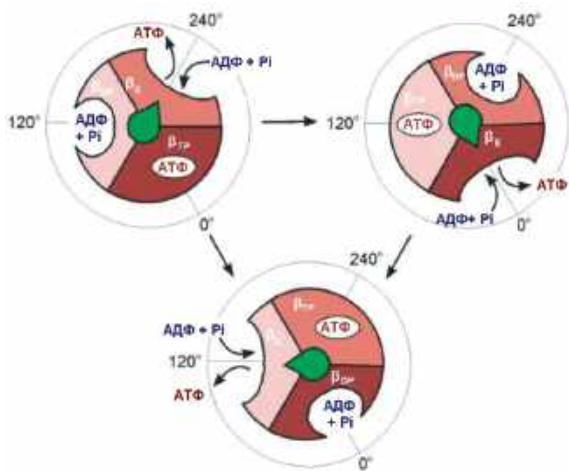
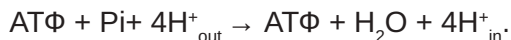


Рис. 63. Схема ротаційного каталітичного механізму АТФ-синтази F_1F_0 [Zharova TV. та співавт., 2023]

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).

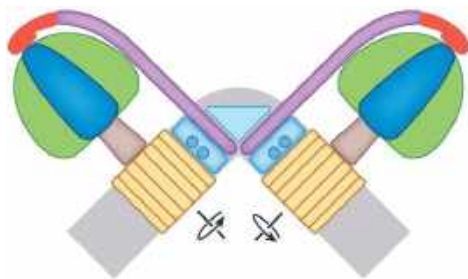


Рис. 64. Димер АТФ-синтази F_1F_0 [Kühlbrandt W., 2019]

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).

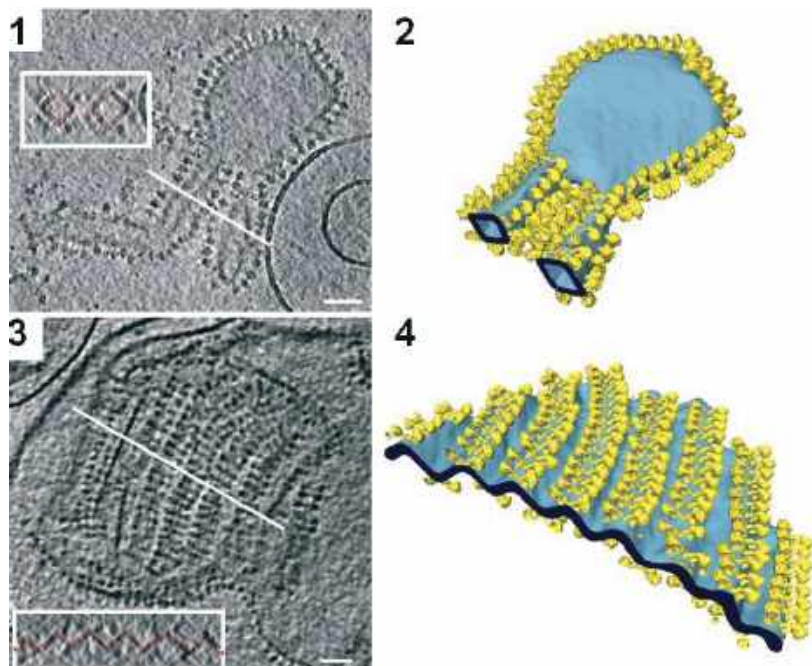


Рис. 65. Димери мітохондріальної АТФ-синтази F_1F_o [Blum TB. та співавт., 2019]

Примітка: Димери АТФ-синтази F_1F_o (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_o ; 4) паралельні ряди двоспрямовано вставлених димерів перетворюють плоску форму IMM на форму, яка нагадує гофрований лист.

Олігомеризація АТФ-синтази F_1F_o , 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, лактацидозу 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		
	Морфологічні особливості	Сигнальні й ефекторні молекули	Імунологічний тип загибелі клітини	
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.

Активация 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 цитолеми 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 заліозалежним 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.cecb.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, Wieckowski 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.

РОЗДІЛ 2. ПЕРВИННІ МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Первинні мітохондріальні захворювання є групою спадкових хвороб, в основі яких лежать генно-асоційовані порушення ОХРНOS мітохондрій.

Первинні мітохондріальні захворювання класифіковані згідно з належністю генів до мітохондріального чи хромосомного генетичного матеріалу. Розрізняють ПМЦ, викликані порушеннями мтДНК, та ПМЦ, викликані порушеннями ядерної ДНК (<https://www.umdf.org/what-is-mitochondrial-disease-2/types-of-mitochondrial-disease/>).

2.1. ПЕРВИННІ МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМИ мтДНК

Первинні мітохондріальні захворювання в більшості випадків зумовлені порушеннями мтДНК: приблизно 80 % випадків у дорослих людей та близько 20 % випадків мітохондріальних захворювань у дітей зумовлені патогенними варіантами мтДНК. Класифікація мітохондріальних захворювань, обумовлених порушеннями мтДНК, наведена в табл. 25.

Таблиця 25

Класифікація мітохондріальних хвороб, обумовлених порушеннями мітохондріальної ДНК

Характер структурних генетичних порушень	Захворювання	Тип наслідування
Масштабні перебудови мтДНК	Синдром Пірсона	Виявляється спорадично
	Спорадична прогресуюча зовнішня офтальмоплегія	АД, АР
	Синдром Кернса–Сейра	Виявляється спорадично
Гетероплазматичні точкові мутації мтДНК	Мітохондріальна енцефаломіопатія з лактацидозом та інсультподібними епізодами	Успадкування за материнською лінією
	Міоклонічна епілепсія з рваними червоними волокнами	Успадкування за материнською лінією
	Синдром Лея	Успадкування за материнською лінією, АД, АР, Хзч
	Нейропатія, атаксія та пігментний ретиніт	Успадкування за материнською лінією
Гомоплазматичні точкові мутації мтДНК	Спадкова оптична нейропатія Лебера	Успадкування за материнською лінією
	Мітохондріальна несиндромальна сенсоневральна приглухуватість з чутливістю до дії аміноглікозидів	Успадкування за материнською лінією

2.1.1. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ВЕЛИКОМАСШТАБНИМИ ПЕРЕБУДОВАМИ мтДНК

Група мітохондріальних захворювань, обумовлених великомасштабною делецією мтДНК, включає синдроми Пірсона, спорадичної прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії, Кернса–Сейра. Вважають, що фенотипова різноманітність клініко-лабораторних проявів однієї і тієї ж делеції мтДНК пов'язана з різною кількістю делецьованих мтДНК у мітохондріях клітин різних тканин та організму загалом. Так, у експериментальних тварин при рівні гетероплазії мтДНК вище за 50 % розвивається макроцитарна анемія, при відносному вмісті делецьованих мтДНК на рівні 11–49 % проявляється симптоматика KSS-подібного захворювання,

тоді як при гетероплазії нижче ніж 10 % тварини залишаються клінічно здоровими.

2.1.1.1. СИНДРОМ ПІРСОНА

Синдром Пірсона (Pearson syndrome – PS; ORPHA:699) – це ПМЦ, яка викликана SLSMD і клінічно проявляється гіпопластичною макроцитарною анемією та зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози.

Частота зустрічальності PS у загальній людській популяції становить 1:1000000. Синдром PS проявляється спорадично.

2.1.1.1.1. Етіологія синдрому Пірсона

В основі PS лежать *de novo* SLSMD, розмір яких коливається від 1,1 до 10 kb. Приблизно у половини хворих із PS ідентифікують SLSMD розміром 4977 bp. Відносний вміст делеційованих мтДНК у клітинах периферичної крові складає понад 70 % загального пулу мтДНК.

2.1.1.1.2. Клінічні прояви синдрому Пірсона

Основними клінічними проявами PS є тяжка гіпопластична трансфузійно-залежна сидеробластна анемія та екзокринна недостатність підшлункової залози.

2.1.1.1.2.1. Гіпопластична макроцитарна анемія

Маніфестація макроцитарної анемії у хворих на PS відзначається, як правило, на першому році життя, в середньому на п'ятому місяці життя. Проте зареєстровані випадки PS, у яких прояви макроцитарної анемії маніфестували під час новонародженості.

Відмінною особливістю PS-асоційованої гіпопластичної макроцитарної сидеробластної анемії є її регрес з дорослішанням хворого. Однак імовірність її регресу має високу залежність від застосування гемотрансфузій під час проведення лікування. Показано, що у хворих на PS частота спонтанного регресу анемії, без застосування трасфузійної терапії, становить лише

66 %. Вважають, що відновлення гемопоезу при PS обумовлено позитивним відбором гемопоетичних стовбурових клітин із низьким рівнем гетероплазії.

2.1.1.1.2.2. Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози

Екзокринна дисфункція підшлункової залози клінічно проявляється синдромом мальасиміляції, дефіцитом маси тіла, хронічною діареєю та надмірною екскрецією нейтрального жиру з калом (стеатореєю). Слід зазначити, що у 23–63 % хворих на PS відсутні ознаки зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

2.1.1.1.2.3. Клінічні прояви ураження інших органів та систем (PS+)

Характерними PS+ ознаками є помірна затримка моторного та мовного розвитку і м'язова гіпотонія. У більшості (30–70 %) хворих на PS спостерігається гепатомегалія, яка супроводжується підвищенням рівня концентрації трансаміназ і розвитком стеатозу печінки. Патогномонічно ураження нирок (18–45 %), що призводить до хронічної ниркової недостатності у хворих віком до двох – чотирьох років. Також можуть спостерігатися ендокринопатії (дефіцит гормону росту, гіпотиреоз, гіпаратиреоз, ЦД 2 типу, надниркова недостатність) та гостра метаболічна декомпенсація під час інфекційних захворювань. Частота виникнення PS+симптоматики надана в табл. 26.

Таблиця 26

Спектр і частота зустрічальності PS+ознак

Симптоми та синдроми	Частота зустрічальності (%)
М'язова гіпотонія	12–71
Панкреатична недостатність	40–47
Дисфункція печінки	16–66
Ураження нирок	43–80
Порушення серцевого ритму / аритмія	20–66
Надниркова недостатність	30–57

Закінчення табл. 20

Симптоми та синдроми	Частота зустрічальності (%)
Цукровий діабет	18–22
Офтальмологічні розлади	24–86
Порушення слуху	3–31

Синдром Пірсона має високий ризик розвитку мієлоїдного лейкозу.

Більшість дітей із PS помирають до трирічного віку. Основними причинами смерті при PS у період раннього дитинства є метаболічна декомпенсація, сепсис, печінкова недостатність.

2.1.1.1.3. Лабораторні ознаки синдрому Пірсона

2.1.1.1.3.1. Зміни периферичної крові

У хворих на PS спостерігається макроцитарна чи нормоцитарна гіпорегенеративна анемія. Макроцитарна анемія в більшості випадків PS супроводжується нейтропенією, тромбоцитопенією або панцитопенією. Нейтропенія зазвичай тяжкого ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) або помірного ступеня ($0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$). Нейтропенія у 80 % випадків супроводжується розвитком інфекційних захворювань, що характеризуються септичним перебігом. Тромбоцитопенія зустрічається у 50–65 % випадків PS.

2.1.1.1.3.2. Зміни кісткового мозку

Макроцитарна анемія у хворих на PS має сидеробластний характер. У кістковому мозку у 70–85 % випадків PS виявляють кільцеподібні сидеробласти, які є незрілими еритроїдними клітинами з надмірною акумуляцією тривалентного заліза в мітохондріальному матриксі. При сидеробластній анемії більше ніж 15 % еритробластів кісткового мозку хворих на PS представлені кільцеподібними сидеробластами. Патогномонічною морфологічною ознакою PS вважають і вакуолізацію мієлоїдних та еритроїдних попередників. Характерні зміни клітин кісткового мозку наведені на рис. 66.

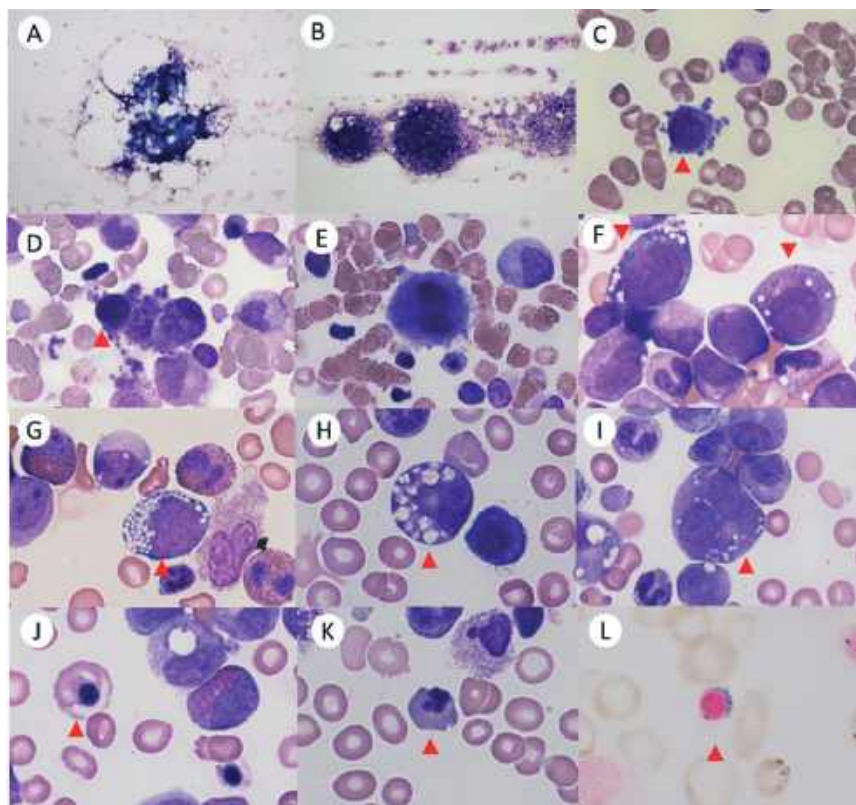


Рис. 66. Мікроскопія аспірату кісткового мозку у хворих на PS [Yoshimi A. та співавт., 2022]

Примітка: А) гіпоцелюлярний кістковий мозок; В) нормоцелюлярний кістковий мозок; С, D) мікромегакаріоцити; Е) диспластичний мегакаріоцит із двоядерним ядром; F) проеритробласт та мієлоцит із вакуолями; G) проеритробласт із вакуолями; H) мієлоцит із вакуолями; I) промієлоцит із вакуолями та подвійними ядрами; J): макроцитарний нормобласт з порушенням гемоглобінізації; K): еритробласт із часточковими ядрами; L) кільцеподібний сидеробласт (з фарбуванням заліза по Перлсу).

Однак у перші місяці життя в кістковому мозку хворих на PS часто відсутні як вакуолізовані попередники, так і кільцеподібні сидеробласти.

2.1.1.1.3.3. Ознаки надлишку заліза

Для PS патогномонічно підвищення вмісту загального сироваткового заліза та гіперферитинемія.

2.1.1.1.3.4. Особливості біохімічних змін

У більшості хворих на PS постійно або епізодично спостерігається високий рівень концентрації молочної кислоти в сироватці крові. Також характерні: підвищений рівень аланіну в сироватці крові та висока екскреція фумарової кислоти з сечею. Високий рівень концентрації лактату, аланіну в сироватці крові та фумарової кислоти в сечі відрізняє PS від сидеробластних анемій іншого генезу.

2.1.1.1.4. Критерії діагностики синдрому Пірсона

Мінімальним діагностичним фенотипічним проявом PS є поєднання гіпопластичної трансфузійно-залежної сидеробластної анемії, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та симптомів мітохондріальної дисфункції.

2.1.1.1.5. Терапія хворих із синдромом Пірсона

Препарати хворобо-модифікуючої терапії для лікування PS перебувають у стадії розробки. Проведено перше клінічне випробування мітохондріальної аугментаційної терапії, в основі якої лежить збагачення аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин здоровими мітохондріями.

На сьогодні при лікуванні хворих на PS, як і на інші мітохондріальні захворювання, використовують комбінації різних препаратів, які дістали назву «мітохондріальні комплекси». Зокрема, рекомендують призначати вітаміни та невітамінні кофактори (фолієву кислоту, вітамін B₁₂, тіамін, рибофлавін, коензим Q₁₀, L-карнітин, L-аргінін та креатин), акцептори електронів (вітамін C та менадіол), скавенджери вільних радикалів (ідебенон, едаравон, α-ліпоєву кислоту, міноциклін, циклоспорин A, глутатіон,

вітамін Е або його похідне вінцеринон), а також інгібітори токсичних метаболітів (дихлорацетат).

За наявності показань проводиться переливання крові. На жаль, сидеробластна анемія при PS вимагає досить частих гемотрасфузій. Після подолання залежності від трансфузійної терапії у тих випадках, коли рівень феритину в сироватці крові перевищує 1000 нг/л, рекомендують призначення залізохелатуючої терапії. При вираженій нейтропенії призначають гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор. Тяжка панцитопенія може стати показанням до трансплантації кісткового мозку.

За необхідності призначаються препарати панкреатичних ферментів та замісна гормональна терапія.

2.1.1.1.6. Медичні фонди синдрому Пірсона

Фонд синдрому Пірсона Луки Гарджіуло (The Luca Gargiulo Pearson Foundation; <https://www.pledge4pearson.org/>);

Фонд Champ (Champ Foundation; <https://www.thechampfoundation.org/>).

Рекомендована література

1. Farruggia P, Di Cataldo A, Pinto RM, Palmisani E, Macaluso A, Valvo LL, Cantarini ME, Tornesello A, Corti P, Fioredda F, Varotto S, Martire B, Moroni I, Puccio G, Russo G, Dufour C, Pillon M. Pearson Syndrome: A Retrospective Cohort Study from the Marrow Failure Study Group of A.I.E.O.P. (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). JIMD Rep. 2016;26:37–43. doi: 10.1007/8904_2015_470. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26238250; PMCID: PMC4864774.
2. Farruggia P, Di Marco F, Dufour C. Pearson syndrome. Expert Rev Hematol. 2018 Mar;11(3):239–246. doi: 10.1080/17474086.2018.1426454. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29337599.
3. Manea EM, Leverger G, Bellmann F, Stanescu PA, Mircea A, Lèbre AS, Rötig A, Munnich A. Pearson syndrome in the neonatal period: two case reports and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol.

2009 Dec;31(12):947–51. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181bbc4ef. PMID: 19881395.

4. Son JS, Seo GH, Kim YM, Kim GH, Jin HK, Bae JS, Im HJ, Yoo HW, Lee BH. Clinical and genetic features of four patients with Pearson syndrome: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Feb 4;101(5): e28793. doi: 10.1097/MD.00000000000028793. PMID: 35119049; PMCID: PMC8812667.
5. Tedjaseputra A, Radhakrishnan K, Martin M, Downie P, Stergiotis M, Bain BJ. Pearson syndrome. *Am J Hematol*. 2023 Mar;98(3):527–528. doi: 10.1002/ajh.26794. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36436195.
6. Yoshimi A, Ishikawa K, Niemeyer C, Grünert SC. Pearson syndrome: a multisystem mitochondrial disease with bone marrow failure. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Oct 17;17(1):379. doi: 10.1186/s13023-022-02538-9. PMID: 36253820; PMCID: PMC9575259.

2.1.1.2. Спорадична прогресуюча зовнішня офтальмоплегія

Спорадична прогресуюча зовнішня офтальмоплегія (progressive external ophthalmoplegia – PEO; ORPHA:254892) – це ПМЦ, в основі якої лежить SLSMD, яка клінічно проявляється хронічною зовнішньою офтальмоплегією, що прогресує, міопатією проксимальних відділів кінцівок і симптомами мітохондріальної дисфункції.

Частота зустрічальності PEO в середньому становить 1:100000.

Синдром може виявлятися як спорадично (50 %), так і успадковуватись за аутосомно-домінантним або аутосомно-рецесивним типом (50 %).

2.1.1.2.1. Етіологія синдрому PEO

У хворих із синдромом PEO ідентифікують SLSMD розміром від 1,1 до 10 kb у поєднанні з мутаціями генів ядерної ДНК (табл. 27).

Таблиця 27

Форми синдрому РЕО та асоційовані з ними гени

Спадкові форми РЕО	Гени ядерної ДНК, асоційовані з РЕО
Спорадична	<i>POLG1, ANT1, AFG2, TYMP, DGUOK, RRM2B, TK2, TWNK</i>
Аутосомно-домінантна	<i>POLG1, POLG2, DNA2, GMPR, OPA1, RRM2B, SLC25A4, TWNK</i>
Аутосомно-рецесивна	<i>POLG1, POLG2, C1QBP, DGUOK, LIG3, MGME1, RNASEH1, RRM2B, SLC25A4, SPG7, TOP3A, TYMP, TWNK</i>

2.1.1.2.2. Клінічні прояви синдрому РЕО

Ключовими клінічними проявами синдрому РЕО є хронічна зовнішня офтальмоплегія, що прогресує (*chronic progressive external ophthalmoplegia – CPEO*), і міопатія проксимальних відділів кінцівок.

2.1.1.2.2.1. Хронічна зовнішня офтальмоплегія, що прогресує

Маніфестація синдрому РЕО може статися в будь-якому віці, але найчастіше перші ознаки захворювання відзначається у віковому періоді від 18 до 40 років. Основною клінічною ознакою синдрому РЕО є CPEO, яка характеризується поступовим розвитком двостороннього блефароптозу та офтальмопарезу (рис. 67).

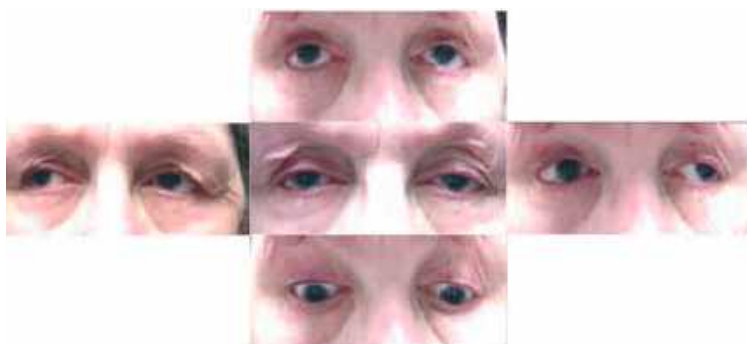


Рис. 67. Клінічні прояви CPEO у хворого на синдром РЕО
[McClelland С. та співавт., 2016]

Примітка: двосторонній блефароптоз при прямому погляді, помірний дефіцит моторики очних яблук при погляді вправо, вліво, вгору.

У більшості випадків першим проявом синдрому РЕО є блефароптоз, однак у дуже рідкісних випадках синдром РЕО перебігає без дисфункції леватора верхньої повіки. Блефароптоз діагностується на підставі аномально низького положення нижнього краю верхньої повіки. Для діагностики блефароптозу проводять вимірювання маргінальної рефлексорної дистанції, яка є відстанню від центру зіниці до нижнього краю верхньої повіки, і платформи верхньої повіки або неприкритої частини тарзальної пластини, розміри якої визначають за відстанню від нижнього краю до складки верхньої повіки. Значення маргінальної рефлексорної дистанції менше ніж 4 мм, а платформи верхньої повіки понад 9 мм у чоловіків та 11 мм у жінок свідчить про блефароптоз.

Враховуючи, що розвиток блефароптозу при синдромі РЕО пов'язаний із дисфункцією леватора верхньої повіки, у хворих спостерігається зниження розмаху екскурсії верхньої повіки. Екскурсія верхньої повіки від максимального погляду вниз до погляду вгору зі стабілізацією брови у хворих із синдромом РЕО не перевищує 8–10 мм (у нормі її значення становить не менше ніж 12 мм). З часом блефароптоз, який прогресує, викликає компенсаторне положення голови, що формує класичну тріаду Хатчінсона: двосторонній блефароптоз, компенсаторне підняття підборіддя, слабкість лобового м'яза.

На відміну від вродженої та інволюційної форми блефароптозу, в осіб з РЕО блефароптоз характеризується: 1) опущенням верхньої повіки в молодому або зрілому віці; 2) поступовим наростанням ступеня опущення повіки. При вродженій формі блефароптозу опущення верхньої повіки проявляється з перших днів життя, не супроводжується перебігом, що прогресує, і виникненням складки верхньої повіки, оскільки обумовлено вродженою і повною відсутністю скорочувальної функції леватора. Інволюційний блефароптоз виникає зазвичай у людей похилого віку через дисфункцію леватора і супроводжується виникненням високої складки верхньої повіки.

Офтальмопарез характеризується обмеженням скоротливості екстраокулярних м'язів очних яблук. У хворих із синдромом РЕО залишається непоміченою ознакою захворювання. Одним із перших проявів офтальмопарезу при РЕО вважають уповільнення сакадичних рухів очних яблук. Надалі розвиваються косоокість (частіше горизонтальна, ніж вертикальна) і диплопія, що минає згодом.

Зовнішня офтальмоплегія, що прогресує, також може бути одним із проявів синдромів сенсорної атаксичної нейропатії, дизартрії, офтальмоплегії або Кернса–Сейра.

2.1.1.2.2.2. Міопатія проксимальних відділів кінцівок

Ключовим симптомом міопатії проксимальних відділів кінцівок у хворих на синдром РЕО є м'язова слабкість та зниження толерантності до фізичних навантажень.

2.1.1.2.2.3. Клінічні прояви ураження інших органів та систем (РЕО+)

Супутня симптоматика РЕО (РЕО+) залежить від спектра мутованих генів ядерної ДНК. Аутосомно-домінантна та аутосомно-рецесивна форми синдрому РЕО асоційовані з делеціями або мутаціями гена каталітичних одиниць ДНК полімерази γ (POLG).

Аутосомно-домінантна форма синдрому РЕО характеризується поєднанням СРЕО з генералізованою міопатією, нейросенсорною глухотою, катарактою, атрофією зорового нерва, аксональною нейропатією, спастичною атаксією, депресією, паркінсонізмом, гіпогонадізмом. У клінічній картині аутосомно-домінантної форми синдрому РЕО переважають ознаки ураження кістякових м'язів.

Аутосомно-рецесивна форма синдрому РЕО проявляється поєднанням СРЕО з нейропатією, гепатопатією, моторними розладами травної системи, цукровим діабетом 2 типу, а аутосомно-домінантна форма – спастичною атаксією, депресією, паркінсонізмом.

2.1.1.2.3. МРТ-ознаки ураження головного мозку при синдромі РЕО

Типовими МРТ-ознаками синдрому РЕО вважають помірну атрофію головного мозку та мозочка. Для синдрому РЕО не характерне ураження базальних гангліїв, яке спостерігається у хворих на KSS.

2.1.1.2.4. Гістопатологічні зміни м'язової тканини при синдромі РЕО

При гістологічному дослідженні біоптату скелетних м'язів у хворих із синдромом РЕО визначаються міоцити, що містять мітохондрії, які характеризуються аномально великими розмірами та неправильною формою. При фарбуванні модифікованим трихромом Гоморі (TRI) ідентифікується феномен «рваних червоних волокон» (ragged-redfibers – RRF), який обумовлений підвищеною проліферацією «хворих» мітохондрій (рис. 68).

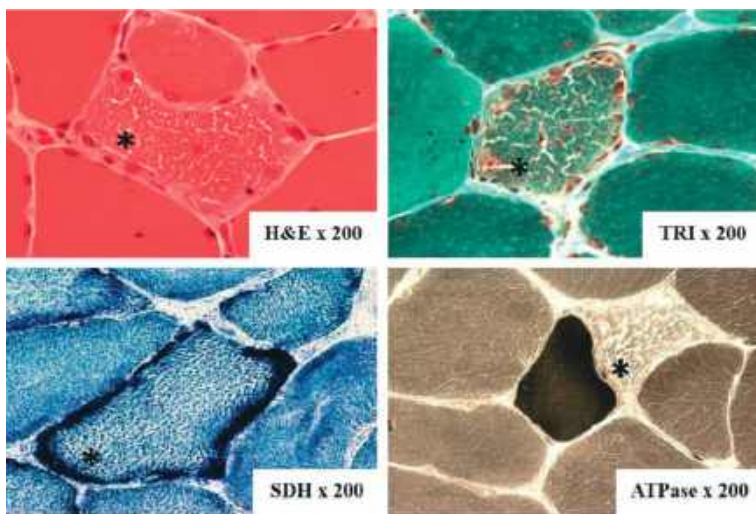


Рис. 68. Гістологічна картина біоптату двоголового м'яза плеча хворого на синдром РЕО [Kierdaszuk B. та співавт., 2020]

Примітка: H&E – гематоксилін-еозин; TRI – модифікований трихромний барвник Гоморі; SDH (succinate dehydrogenase) – сукцинатдегідрогеназа; АТФаза (F_1F_0 -ATP Synthase) – аденозинтрифосфатаза, (pH 9,4).

Поряд із RRF часто зустрічаються волокна з відсутністю ознак активності цитохром с оксидази (COX-негативні волокна).

2.1.1.2.5. Критерії діагностики синдрому PEO

Хронічна зовнішня офтальмоплегія, що прогресує, у поєднанні з симптомами мітохондріальної дисфункції свідчить про синдром PEO.

2.1.1.2.6. Терапія хворих на синдром PEO

Нині розробляються препарати для проведення хворобомодифікуючої терапії хворих на синдром PEO. Оперативне втручання є основним методом лікування зорово-обструктивного міопатичного блефароптоза.

2.1.1.2.7. Медичні фонди синдрому PEO

Проектний фонд CPEO/KSS (The CPEO/KSS Project Fund; <https://give.umdfr.org/campaign/project-fund-cpeo-kss/c131343>).

Рекомендована література

1. Ali A, Esmaeil A, Behbehani R. Mitochondrial Chronic Progressive External Ophthalmoplegia. Brain Sci. 2024 Jan 27;14(2):135. doi: 10.3390/brainsci14020135. PMID: 38391710; PMCID: PMC10887352.
2. Finsterer J. The Phenotypic Spectrum of Progressive External Ophthalmoplegia Plus is Broader than Anticipated. Neurol India. 2021 Nov-Dec;69(6):1885. doi: 10.4103/0028-3886.333452. PMID: 34979723.
3. Hirano M, Pitceathly RDS. Progressive external ophthalmoplegia. Handb Clin Neurol. 2023;194:9–21. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00018-X. PMID: 36813323.
4. Karimi N, Ghahvehchian H, Keyhani A, Manavishad A, Compton CJ, Clark JD, West NL, Kashkouli MB. Type and Frequency of Misdiagnosis and Time Lag to Diagnosis in Patients with Chronic Progressive External Ophthalmoplegia. J Ophthalmic Vis Res. 2024 Sep 16;19(3):334–339. doi: 10.18502/jovr.v19i3.13998. PMID: 39359531; PMCID: PMC11443994.

5. Kierdaszuk B, Kaliszewska M, Rusecka J, Kosińska J, Bartnik E, Tońska K, Kamińska AM, Kostera-Pruszczyk A. Progressive External Ophthalmoplegia in Polish Patients-From Clinical Evaluation to Genetic Confirmation. *Genes (Basel)*. 2020 Dec 31;12(1):54. doi: 10.3390/genes12010054. PMID: 33396418; PMCID: PMC7824435.
6. Lang T, Laver N, Strominger MB, Witking A, Pfannl R, Alroy J. Morphological findings of extraocular myopathy with chronic progressive external ophthalmoplegia. *Ultrastruct Pathol*. 2010 Apr;34(2):78–81. doi: 10.3109/01913121003624684. PMID: 20192704.
7. Maghbooli M, Ghaffarpour M, Ghazizadeh T, Shalbah NA, Malek Mahmoudi G. Clinicogenetical Variants of Progressive External Ophthalmoplegia – An Especial Review of Non-ophthalmic Manifestations. *Neurol India*. 2020 Jul-Aug;68(4):760–768. doi: 10.4103/0028-3886.293454. PMID: 32859811.
8. McClelland C, Manousakis G, Lee MS. Progressive External Ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Jun;16(6):53. doi: 10.1007/s11910-016-0652-7. PMID: 27072953.
9. Rodríguez-López C, García-Cárdaba LM, Blázquez A, Serrano-Lorenzo P, Gutiérrez-Gutiérrez G, San Millán-Tejado B, Muelas N, Hernández-Laín A, Vílchez JJ, Gutiérrez-Rivas E, Arenas J, Martín MA, Domínguez-González C. Clinical, pathological and genetic spectrum in 89 cases of mitochondrial progressive external ophthalmoplegia. *J Med Genet*. 2020 Sep;57(9):643–646. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106649. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161153.

2.1.1.3. Синдром Кернса–Сейра

Синдром Кернса–Сейра (Kearns Sayre syndrome – KSS; ORPHA:480) є ПМЦ, яка зумовлена SLSMD та клінічно проявляється типовою тріадою: білатеральною пігментною ретинопатією, СРЕО, порушеннями провідної системи серця. Синдром маніфестує, як правило, до двадцятирічного віку хворого..

Частота зустрічальності KSS коливається від 1 до 3 випадків на 100 000 осіб загальної популяції. Синдром проявляється спорадично.

2.1.1.3.1. Етіологія синдрому Кернса–Сейра

У хворих на KSS ідентифікується SLSMD *de novo*, розмір яких коливається від 1,1 до 10 kb; в 75,0 % випадків відзначаються так звані звичайні SLSMD, розмір яких становить 4977 bp. Водночас із SLSMD у хворих на KSS можуть бути і великомасштабні дуплікації мтДНК.

2.1.1.3.2. Клінічні прояви синдрому Кернса–Сейра

Основний клінічний симптомокомплекс KSS представлений поєднанням пігментної ретинопатії, CPEO та порушень провідної системи серця. Перші симптоми KSS, які найчастіше представлені блефароптозом або офтальмоплегією, можуть проявитися вже у шестирічному віці дитини. Найчастіше маніфестація KSS відбувається до двадцятирічного віку. Синдром Кернса–Сейра розвивається повільно та прогредієнтно. Після появи перших ознак захворювання протягом наступних кількох років відзначається поступове прогресування з проявом пігментної ретинопатії, ураженням нервової системи та блокадою провідної системи серця.

2.1.1.3.2.1. Білатеральна пігментна ретинопатія

Пігментна дегенерація сітківки супроводжується порушенням нічного зору до повної гемералопії (курячої сліпоті). Електроретинографічно можуть реєструватися ознаки дисфункції колбочок та паличок. У більшості хворих на KSS пігментна ретинопатія не супроводжується порушенням гостроти зору.

2.1.1.3.2.2. Хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія

Білатеральна хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія у хворих на KSS характеризується повільним розвитком паралічу окорухового нерва, який проявляється блефароптозом верхньої повіки та розладами рухливості очних яблук, як і у хворих на PEO (рис. 69).



Рис. 69. Блефароптоз (більш виражений зліва) у хворого на KSS [Kavita R. Bhatnagar, Divya Gupta, 2014]

2.1.1.3.2.3. Порушення серцевої провідності

Порушення функціонування провідної системи серця характеризуються брадикардією, тахікардією, атріовентрикулярною блокадою, які можуть призвести до розвитку серцевої недостатності та стати причиною раптової передчасної смерті хворого на KSS. Враховуючи високий ризик передчасної кардіогенної смерті, хворим на KSS рекомендують із профілактичною метою імплантацію кардіостимулятора.

2.1.1.3.2.4. Клінічні прояви ураження інших органів та систем (KSS+)

Окрім класичної тріади у хворих на KSS можуть спостерігатися: затримка розвитку довжини тіла за рахунок дефіциту гормону росту, когнітивний дефіцит, мозочкова атаксія, міопатія нижніх кінцівок, нейросенсорна приглухуватість, кардіоміопатія, хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет, гіпопаратиреоз, гіпогонадізм, надниркова недостатність.

Частота зустрічальності KSS + проявів наведена в табл. 28.

Таблиця 28

Спектр і частота зустрічальності виникнення KSS + проявів

Симптоми та синдроми	Частота зустрічальності (%)
Мозочкова атаксія	84 %
Міопатія нижніх кінцівок	94 %
Нейросенсорна приглухуватість	97 %
Когнітивний дефіцит	86 %
Цукровий діабет	13 %
Судоми	2 %

2.1.1.3.3. Лабораторні ознаки синдрому Кернса–Сейра

Для KSS характерно підвищення рівня концентрації протеїну спинномозкової рідини (cerebrospinal fluid protein – CSF) у лікворі вище ніж 100 мг/дл.

2.1.1.3.4. Фундоскопічні ознаки синдрому Кернса–Сейра

Атипова пігментна ретинопатія у хворих на KSS при проведенні фундоскопії часто описується як ретинопатія «солі та перцю», для якої характерний крапчастий малюнок периферичної частини сітківки через наявність осередків скупчення пігментного епітелію сітківки, що чергуються з областями, позбавленими нормального пігментного епітелію сітківки (рис. 70).

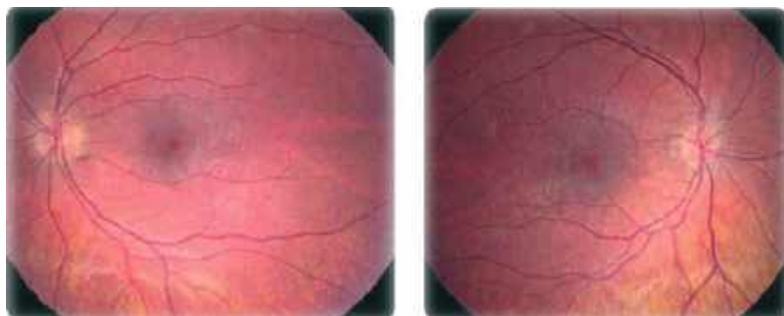


Рис. 70. Фундографія у хворого з пігментною ретинопатією при KSS [Phadke M. та співавт., 2012]

Примітка: у периферичній частині сітківки відзначається симптом крапчастої пігментної ретинопатії – пігментовані плями кольору «солі та перцю», які виникли за рахунок скупчення пігментного епітелію сітківки.

Пігментна ретинопатія у хворих на KSS відрізняється наявністю скупчень пігментного епітелію в перипапільній та екваторіальній ділянках сітківки.

2.1.1.3.5. МРТ-ознаки ураження головного мозку при синдромі Кернса–Сейра

Типовими МРТ-ознаками KSS вважають генералізовану атрофію головного мозку, двосторонній гіперінтенсивний сигнал Т2-зваженого зображення підкіркової білої речовини, зі збереженням нормального зображення перивентрикулярної білої речовини, ураження мозолистого тіла, таламуса, мозочка, стовбура мозку та базальних гангліїв.

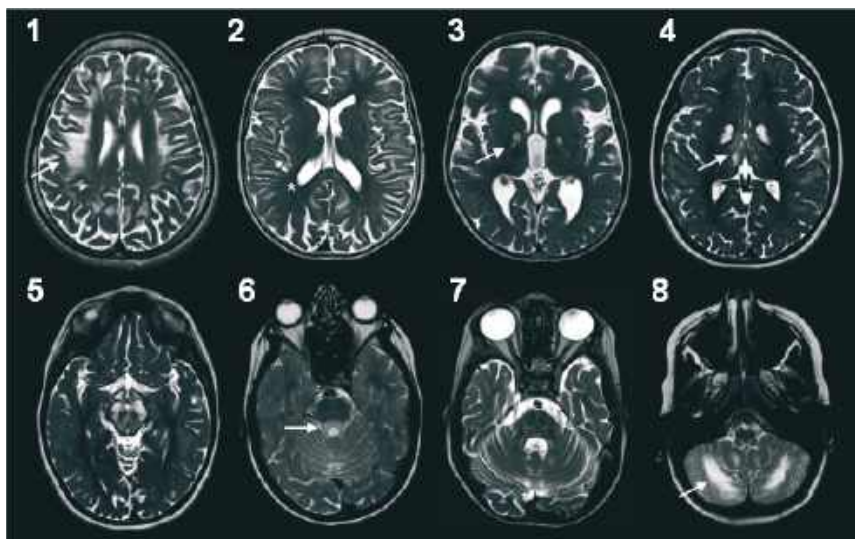


Рис. 71. МРТ головного мозку у хворих на KSS [Rossi-Espagnet МС. та співавт., 2020]

Примітка: 1–8) гіперінтенсивний сигнал Т2-зваженого зображення; 2) в зоні підкіркової білої речовини; 3) двосторонні зміни сигналу в зоні білої кулі; 4, 5) таламуса та гіпоталамуса; 6) стовбура головного мозку; 7) покривки мозку; 8) білої речовини мозочка.

2.1.1.3.6. Гістопатологічні зміни м'язової тканини при синдромі Кернса–Сейра

При гістологічному дослідженні біоптату скелетних м'язів у хворих на KSS визначається наявність значної кількості RRF (рис. 72).

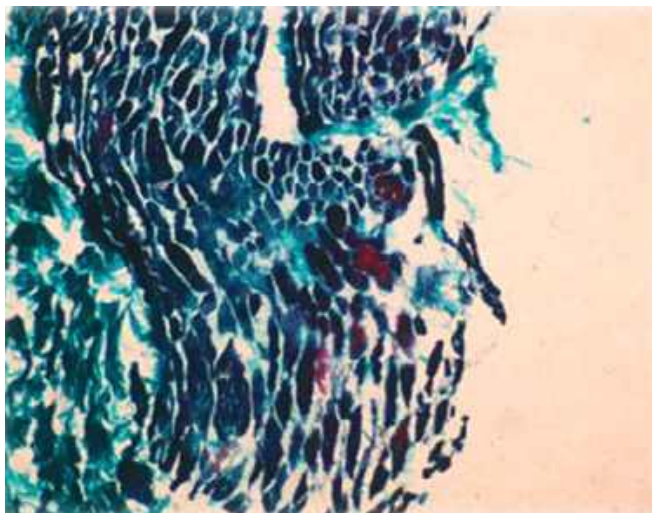


Рис. 72. «Рвані червоні волокна» при гістологічному дослідженні м'яза хворого на KSS [Tsang SH. та співавт., 2012]

2.1.1.3.7. Критерії діагностики синдрому Кернса–Сейра

Критерієм діагностики KSS є поєднання пігментної ретинопатії, хронічної прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії, порушень провідної системи серця та симптомів мітохондріальної дисфункції.

2.1.1.3.8. Терапія хворих на синдром Кернса–Сейра

Препарати для проведення хворобо-модифікуючої терапії хворих на KSS перебувають у стадії розробки.

При лікуванні хворих на KSS рекомендується призначення мітохондріальних комплексів.

2.1.1.3.9. Медичні фонди синдрому Кернса–Сейра

Фонд дитячої неврології (Child Neurology Foundation; <https://www.childneurologyfoundation.org/disorder/kearns-sayre-syndrome/>);

Фонд Champ (Champ Foundation; <https://www.thechampfoundation.org/>).

Рекомендована література

1. de Las Rivas Ramírez N, Mañas Uxó C, Alba Linero C. Ocular involvement in Kearns-Sayre syndrome. J Fr Ophtalmol. 2021 Dec;44(10):1633–1635. doi: 10.1016/j.jfo.2021.03.014. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34364695.
2. Finsterer J. Diagnosis of Kearns-Sayre syndrome requires genetic confirmation. Indian J Ophthalmol. 2023 Jan;71(1):317–318. doi: 10.4103/ijo.IJO_2179_22. PMID: 36588271; PMCID: PMC10155515.
3. Kavita R Bhatnagar, Divya Gupta., Kearns-Sayre syndrome. 2014. Med. J.I of Dr D Y Patil University 7(2):252. DOI:10.4103/0975-2870.1263832014
4. Phadke M, Lokeshwar MR, Bhutada S, Tampi C, Saxena R, Kohli S, Shah KN. Kearns Sayre Syndrome – case report with review of literature. Indian J Pediatr. 2012 May;79(5):650–4. doi: 10.1007/s12098-011-0618-3. Epub 2012 Jan 10. Retraction in: Indian J Pediatr. 2013 Nov;80(11):982. PMID: 22231766.
5. Rossi-Espagnet MC, Lucignani M, Pasquini L, Napolitano A, Pro S, Romano A, Diodato D, Martinelli D, Longo D. Visual pathways evaluation in Kearns Sayre syndrome: a diffusion tensor imaging study. Neuroradiology. 2020 Feb;62(2):241–249. doi: 10.1007/s00234-019-02302-0. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31680196.
6. Shemesh A, Margolin E. Kearns-Sayre Syndrome. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29493966.
7. Sokol JT, Hoyek S, Fulton AB, Patel NA. KEARNS-SAYRE SYNDROME MASQUERADING AS MYASTHENIA GRAVIS. Retin Cases Brief Rep. 2024 May 1;18(3):396–399. doi: 10.1097/ICB.0000000000001397. PMID: 36729003.

8. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Mitochondrial Disorder: Kearns-Sayre Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:161–162. doi: 10.1007/978-3-319-95046-4_30. PMID: 30578503.
9. Yazdani M. Cellular and Molecular Responses to Mitochondrial DNA Deletions in Kearns-Sayre Syndrome: Some Underlying Mechanisms. *Mol Neurobiol.* 2024 Aug;61(8):5665–5679. doi: 10.1007/s12035-024-03938-7. PMID: 38224444.
10. Yu M, Zhang Z, Wang QQ, Liu J, Zuo YH, Yu L, Xiao JX, Zhang W, Yuan Y, Wang ZX. Clinical and Brain Magnetic Resonance Imaging Features in a Cohort of Chinese Patients with Kearns-Sayre Syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2016 Jun 20;129(12):1419–24. doi: 10.4103/0366-6999.183417. PMID: 27270536; PMCID: PMC4910364.

2.1.2. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ГЕТЕРОПЛАЗМАТИЧНИМ ТОЧКОВИМИ МУТАЦІЯМИ мтДНК

Гетероплазматичні точкові мутації мтДНК асоційовані з розвитком мітохондріальної енцефаломіопатії з лактатацидозом та інсультоподібними епізодами, міоклонічною епілепсією, рваними червоними волокнами, нейропатією, атаксією та пігментним ретинітом.

2.1.2.1. Мітохондріальна енцефаломіопатія з лактатацидозом та інсультоподібними епізодами

Мітохондріальна енцефаломіопатія з лактатацидозом та інсультоподібними епізодами (mitochondrial encephalomyopathy, lacticacidosis, and stroke-like episodes – MELAS; ORPHA:550) являє собою мітохондріальне захворювання, яке обумовлено патогенними варіантами деяких генів мтДНК і клінічно проявляється інсультоподібними епізодами, судомними пароксизмами, розвитком деменції та глухоти, м'язовою слабкістю, низькою толерантністю до фізичних навантажень, нападами головного болю, періодичним блюванням.

Частота зустрічальності синдрому MELAS становить 10–15 випадків на 100 000 осіб загального населення.

2.1.2.1.1. Етіологія синдрому MELAS

Встановлено, що розвиток MELAS-фенотипу асоційований з мутаціями генів *MT-CO2*, *MT-CO3*, *MT-CYB*, *MT-ND1*, *MT-ND5*, *MT-ND6*, *MT-TC*, *MT-TF*, *MT-TH*, *MT-TK*, *MT-TL 1*, *MT-TL 2*, *MT-TQ*, *MT-TS 1*, *MT-TS 2*, *MT-TV*, *MT – TW* мтДНК. Наразі ідентифіковано 34 різні мутації мтДНК, що викликають розвиток синдрому MELAS (MITOMAP, www.Mitomap.org) (табл. 29).

Таблиця 29

Частота зустрічальності мутацій мтДНК у хворих з синдромом MELAS [El-Hattab AW. та співавт., 2018]

Причинно-значущий ген	Мутація	Частота зустрічальності
<i>MT-TL1</i>	m.3243A>G	~80 %
	m.3271T>C	<10 %
	m.3252A>G	<5 %
	m.3291T>C	Рідко
	m.3256C>T	
	m.3260A>G	
<i>MT-TF</i>	m.583G>A	Рідко
<i>MT-TV</i>	m.1642G>A	
	m.1644G>A	
<i>MT-TQ</i>	m.4332G>A	
<i>MT-TW</i>	m.5521G>A	
<i>MT-TC</i>	m.5814A>G	
<i>MT-TS1</i>	m.7512T>C	
<i>MT-TS2</i>	m.12207G>A	
<i>MT-TL2</i>	m.12146A>G	
	m.12299A>C	
<i>MT-TK</i>	m.8316T>C	
	m.8296A>G	
<i>MT-TH</i>	m.12147G>A	
<i>MT-ND1</i>	m.3481G>A	
	m.3697G>A	
	m.3946G>A	
	m.3949T>C	
<i>MT-CO2</i>	m.7023G>A	
<i>MT-CO3</i>	m.9957T>C	

Закінчення табл. 29

Причинно-значущий ген	Мутація	Частота зустрічальності
MT-ND5	m.13513G>A	<10 %
	m.12770A>G	Рідко
	m.13042G>A	
	m.13084A>T	
	m.13514A>G	
	m.13528A>G	
MT-ND6	m.14453G>A	
MT-CYB	m.14787delTTAA (4-bp del)	
	m.14864T>C	

Найчастіше синдром MELAS виникає через мутації генів *MT-TL1* і *MT-ND5*. Приблизно у 80 % хворих із синдромом MELAS ідентифікується патогенний варіант m.3243A>G гена *MT-TL1*. Також мутації генів *POLG1* та *PDHC*, які розташовані на ядерній ДНК, можуть індукувати розвиток фенотипу, подібного до синдрому MELAS.

2.1.2.1.2. Клінічні прояви синдрому MELAS

Максимальна частота маніфестації синдрому MELAS відзначається від дворічного до двадцятирічного віку хворого. Першими симптомами синдрому MELAS є зниження апетиту, судомні напади, періодичний головний біль, м'язова слабкість і непереносимість фізичного навантаження.

Кардинальними ознаками синдрому MELAS є періодичні інсультоподібні епізоди (stroke-like episode – SLE), які відзначаються майже в усіх хворих.

2.1.2.1.2.1. Інсультоподібні епізоди

В основі SLE лежить гостре ураження головного мозку, не пов'язане з порушенням кровотоку. На думку Syuichi Tetsuka та співавторів [Tetsuka S. та співавт., 2021] SLE при синдромі MELAS характеризуються:

– відповідністю клінічної симптоматики нейролокалізації вогнища ураження;

- високою частотою супроводу епізоду епілептичними нападками;
- невідповідністю вогнища ураження судинній території головного мозку;
- поширеністю вогнища ураження на задні відділи мозку;
- розвитком ураження головного мозку протягом кількох тижнів або місяців на ділянках, сусідніх до первинного вогнища;
- оборотністю неврологічних симптомів;
- поступовим повільним прогресуванням функціональних порушень та атрофією головного мозку.

2.1.2.1.2.2. Клінічні прояви, які супроводжують інсультподібні епізоди (MELAS+)

Слідом за SLE розвиваються: нейросенсорна приглухуватість, кіркова сліпота, пігментна ретинопатія, птоз верхньої повіки, деменція, аксональна або змішана нейропатія. Також у хворих на синдром MELAS спостерігаються анемія, порушення моторики травного тракту, кардіоміопатія, проксимальна тубулопатія, протеїнурія, ЦД 2 типу, гірсутизм, затримка розвитку довжини тіла. Частота зустрічальності патологічних симптомів у хворих з синдромом MELAS наведена в табл. 30.

Таблиця 30

Частота зустрічальності патологічних симптомів при синдромі MELAS

Симптоми	Частота зустрічальності
SLE, судоми, когнітивні розлади	≥ 80 %
Головний біль	60 %–79 %
Мозочкова атаксія	< 20 %
Геміплегія, порушення мови, порушення ходи	20 %–39 %
Дефекти полів зору, зниження гостроти зору	60 %–79 %
Тейхопсія	20 %–39 %
Нейросенсорна глухота	40 %–59 %
Психічні розлади	40 %–59 %
М'язова слабкість, швидка стомлюваність, низька толерантність до фізичних навантажень	60 %–79 %

Закінчення табл. 30

Симптоми	Частота зустрічальності
Артеріальна гіпертензія	40 %–59 %
Кардіоміопатія	20 %–39 %
Порушення серцевої провідності	< 20 %
Цукровий діабет	< 20 %

2.1.2.1.3. Лабораторні ознаки синдрому MELAS

У більшості хворих на синдром MELAS спостерігається високий рівень концентрації молочної кислоти в сироватці крові та спинномозковій рідині.

2.1.2.1.4. Гістопатологічні зміни м'язової тканини при синдромі MELAS

При гістологічному дослідженні біоптату скелетних м'язів, як і при багатьох інших ПМЦ, спостерігається феномен RRF. Відмінною ознакою морфологічних змін м'язів у хворих на синдром MELAS є відсутність або низький рівень представництва COX-негативних волокон (рис. 73).

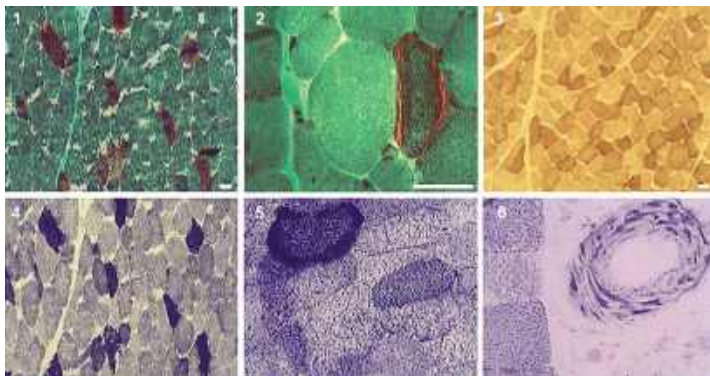


Рис. 73. Гістологічна картина біоптату м'яза хворого на синдром MELAS [Lorenzoni PJ. та співавт., 2015]

Примітка: 1,2) RRF при модифікованому фарбуванні TRI; 3) м'язові волокна з нормальною активністю цитохром с оксидази; 4,5) RRF при фарбуванні SDH; 6) SDH-реактивна кровоносна судина (підвищена реактивність SDH є компенсаторним механізмом).

2.1.2.1.5. МРТ-ознаки ураження головного мозку при синдромі MELAS

Патогномонічними МРТ-ознаками синдрому MELAS є білатеральні гіперінтенсивні сигнали в Т2 режимі, що мігрують. Вогнища ураження в основному розташовуються в несудинних зонах тім'яної та потиличної часток, але можуть виявлятися і в будь-якому іншому регіоні головного мозку (рис. 74).

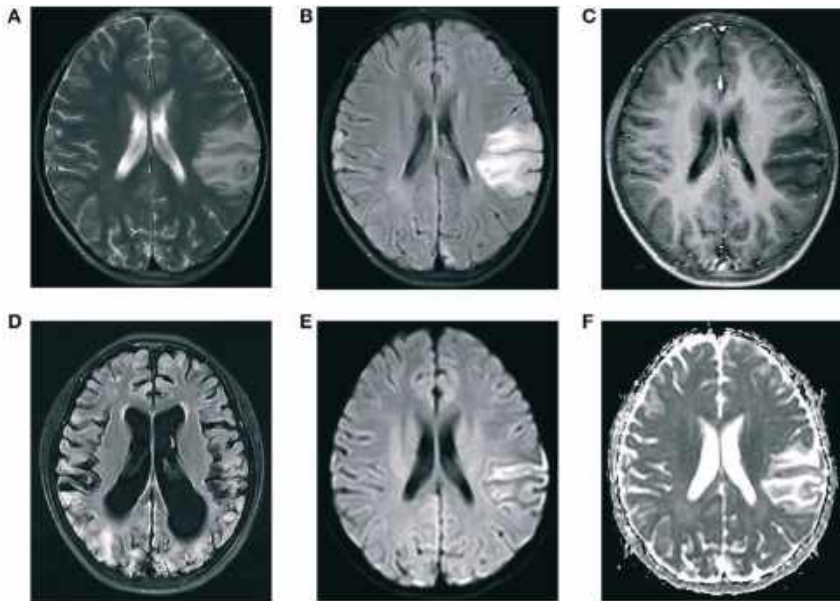


Рис. 74. МРТ головного мозку у хворих на синдром MELAS
[Cheng W. та співавт., 2022]

Примітка: МРТ-ознаки при первинній діагностиці: А, В) двосторонній гіперінтенсивний сигнал на Т2-зваженому зображенні як лобової та тім'яної кори, так і підкіркової білої речовини переважно зліва; С) лінійне ураження зліва; D) МРТ-ознаки через 3 роки – нові мігруючі ураження обох півкуль головного мозку поряд зі старими ураженнями, що супроводжуються енцефаломалією та атрофією; Е) при дифузійно-зваженій візуалізації – гіперінтенсивний сигнал в області ураження; F) зображення вдаваного коефіцієнта дифузії відповідає картині дифузійно-зваженої візуалізації.

2.1.2.1.6. Критерії діагностики синдрому MELAS

Канонічними ознаками діагностики синдрому MELAS є інсультоподібні епізоди, лактатацидоз, RRF, відсутність ознак дефіциту COX, наявність SDH- гіперреактивних судин. Критерії діагностики MELAS наведені в табл. 31.

Таблиця 31

Критерії діагностики синдрому MELAS

Категорія	Ознаки
Категорія А (прояви інсультоподібних епізодів)	1. Головний біль з блюванням. 2. Судоми. 3. Геміплегія. 4. Коркова сліпота. 5. Гострі вогнищеві ураження на нейровізуалізації
Категорія Б (ознаки мітохондріальної дисфункції)	1. Високий рівень молочної кислоти в сироватці крові та/або спинномозковій рідині. 2. Дефіцит активності ферментів, пов'язаних з мітохондріями. 3. Мітохондріальні аномалії м'язів (RRF, низький рівень представництва COX-негативних волокон, SDH-гіперреактивні судини). 4. Мутація генів, асоційована з MELAS

Примітка: наявність двох ознак категорії А та не менше ніж двох ознак категорії Б свідчить про синдром MELAS, наявність однієї ознаки категорії А та двох ознак категорії Б свідчить про високу ймовірність синдрому MELAS.

2.1.2.1.7. Терапія хворих на синдром MELAS

Для невідкладного усунення SLE рекомендують внутрішньовенне болюсне введення L-аргініну протягом трьох годин. Доза L-аргініну для болюсного введення дітям становить 500 мг/кг, дорослим – з розрахунку 10 г/м² площі поверхні тіла. Надалі протягом трьох – п'яти днів проводять цілодобову інфузійну терапію L-аргініном, зберігаючи добову дозу на рівні болюсної дози.

Як терапії, що здійснюється в період між нападами, рекомендують використовувати дихлорацетат, сонлікроманол, KL1333. Для підтримки мітохондріальних функцій рекомендують кетогенну дієту, убідекаренон (коензим Q10, CoQ), ідебенон, едаравон, L-аргінін, комплекс вітамінів групи В, вітамін С, вітамін Е та левокарнітин (L-карнітин).

Майбутнє таргетне лікування хворих із синдромом MELAS пов'язують з препаратами хворобо-модифікуючої терапії, що розробляються.

2.1.2.1.8. Медичні фонди синдрому MELAS

Об'єднаний фонд мітохондріальних захворювань (United Mitochondrial Disease Foundation; www.umdf.org www.umdf.org).

Міжнародний фонд хворих на мітохондріальні захворювання (International Mito Patients; www.mitopatients.org; www.mitopeoples.org).

Мітохондріальні захворювання: посібник для вперше діагностованих (Mitochondrial Disease: A Guide for the Newly Diagnosed: [www.mitonetwork.org/patient – guide](http://www.mitonetwork.org/patient-guide)).

Фонд Mito (Mito Foundation; www.mito.org.au).

Фонд Лілі, Великобританія (The Lily Foundation; www.thelilyfoundation.org.uk).

Рекомендована література

1. Alves CAPF, Zandifar A, Peterson JT, Tara SZ, Ganetzky R, Viaene AN, Andronikou S, Falk MJ, Vossough A, Goldstein AC. MELAS: Phenotype Classification into Classic-versus-Atypical Presentations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023 May;44(5):602–610. doi: 10.3174/ajnr.A7837. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37024306; PMCID: PMC10171385.
2. Baszyńska-Wilk M, Moszczyńska E, Szarras-Czapnik M, Wysocka-Mincewicz M, Wątrobińska U, Kozłowska A, Szalecki M. Endocrine disorders in a patient with a suspicion of a mitochondrial disease, MELAS syndrome – a case report and literature review. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;27(3):213–218. doi: 10.5114/pedm.2021.107713. PMID: 34596368; PMCID: PMC10228192.
3. Burattini M, Pisano A, Medeghini V, Rossi S, Luciani GB, D'Amati G, Miragoli M. MELAS syndrome: Insights into cardiac mechanics. *Vascul Pharmacol*. 2024 Jun;155:107303. doi: 10.1016/j.vph.2024.107303. PMID: 38985585.
4. Cheng W, Zhang Y, He L. MRI Features of Stroke-Like Episodes in Mitochondrial Encephalomyopathy With Lactic Acidosis and Stroke-

- Like Episodes. *Front Neurol.* 2022 Feb 9;13:843386. doi: 10.3389/fneur.2022.843386. PMID: 35222261; PMCID: PMC8863858.
5. El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. MELAS. 2001 Feb 27 [updated 2018 Nov 29]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301411.
 6. Fan HC, Lee HF, Yue CT, Chi CS. Clinical Characteristics of Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes. *Life (Basel).* 2021 Oct 20;11(11):1111. doi: 10.3390/life11111111. PMID: 34832987; PMCID: PMC8617702.
 7. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. MELAS reflects a clinical concept with heterogeneous genetic background. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019 Feb;77(2):142–143. doi: 10.1590/0004-282X20190003. PMID: 30810602.
 8. Guerrero-Molina MP, Bernabeu-Sanz Á, Ramos-González A, Morales-Conejo M, Delmiro A, Domínguez-González C, Arenas J, Martín MA, González de la Aleja J. Magnetic resonance spectroscopy in MELAS syndrome: correlation with CSF and plasma metabolite levels and change after glutamine supplementation. *Neuroradiology.* 2024 Mar;66(3):389–398. doi: 10.1007/s00234-023-03263-1. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38114794.
 9. Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CS, Silvado CE, Scola RH. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis? *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 Nov;73(11):959–67. doi: 10.1590/0004-282X20150154. PMID: 26517220.
 10. Mastrangelo M, Ricciardi G, Giordo L, Michele M, Toni D, Leuzzi V. Stroke and stroke-like episodes in inborn errors of metabolism: Pathophysiological and clinical implications. *Mol Genet Metab.* 2022 Jan;135(1):3–14. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.12.014. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34996714.
 11. Murakami H, Ono K. [MELAS: Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes]. *Brain Nerve.* 2017 Feb;69(2):111–117. Japanese. doi: 10.11477/mf.1416200650. PMID: 28202819.

12. Pia S, Lui F. Melas Syndrome. 2022 Dec 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30422554.
13. Pia S, Lui F. Melas Syndrome. 2024 Jan 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30422554.
14. Tetsuka S, Ogawa T, Hashimoto R, Kato H. Clinical features, pathogenesis, and management of stroke-like episodes due to MELAS. *Metab Brain Dis*. 2021 Dec;36(8):2181–2193. doi: 10.1007/s11011-021-00772-x. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34118021.
15. Zhao Y, Xu Z, Yan C, Ji K. Unraveling the Diagnostic Puzzle: Minor Stroke-Like Lesions and Normal Muscle Histopathology in MELAS Syndrome. *Stroke*. 2024 Apr;55(4): e127-e130. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.045984. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38362757.

2.1.2.2. Міоклонічна епілепсія з рваними червоними волокнами

Міоклонічна епілепсія з рваними червоними волокнами (myoclonic epilepsy with ragged red fibers – MERRF; ORPHA:551) – це ПМЦ, яка зумовлена патогенними варіантами деяких генів мтДНК і клінічно проявляється прогресивним перебігом, генералізованою епілепсією, міоклонією, мозочковою атаксією, м'язовою слабкістю, зниженням толерантності до фізичного навантаження та деменцією.

Частота зустрічальності синдрому MERRF становить 0,39 випадку на 100 000 осіб загального населення.

2.1.2.2.1. Етіологія синдрому MERRF

Розвиток синдрому MERRF асоційований із SNV різних генів мтДНК (*MT-TK*, *MT-TF*, *MT-TH*, *MT-TI*, *MT-TL1*, *MT-TP*, *MT-TS1*, *MT-TS2*), найчастішою (понад 80 %) з яких є мутація m.8344A>G гена *MT-TK*.

2.1.2.2.2. Клінічні прояви синдрому MERRF

Для синдрому MERRF, як і для більшості інших мітохондріальних захворювань, характерний прогресивний перебіг, що

прогресує. Основними проявами синдрому MERRF є міоклонія та епілепсія, які спостерігаються в усіх хворих. Маніфестація перших клінічних ознак синдрому MERRF зазвичай спостерігається в періоді дитинства або в ранньому дорослому віковому періоді.

2.1.2.2.2.1. Міоклонія

Міоклонія (міоклонус) являє собою мимовільні короткі поштовхоподібні неритмічні посмикування одного або групи м'язів, що повторюються. Розрізняють позитивну та негативну міоклонію. Позитивна міоклонія зумовлена аномальним збільшенням скорочувальної активності, а негативна міоклонія – надмірним гальмуванням скорочувальної активності. На відміну від інших гіперкінезів, при міоклонії одночасно відзначаються раптовість та короткочасність мимовільного руху. Так, мимовільні рухи при міоклонії є дуже швидкими та короткочасними, на відміну від дистонічних спазмів або дискінетичних посмикувань, при яких мимовільні рухи можуть бути раптовими, але ніколи не бувають блискавичними. Мимовільні рухи при міоклонії мають характер ривка, вони не сповільнюються, не зупиняються і не «зависають». Несподіваність руху у вигляді ривка відрізняє міоклонію від тремору. Незважаючи на особливий патогенез, клінічні прояви міоклонії при синдромі MERRF фактично не відрізняються від симптоматики міоклоній іншого генезу. Характерними ознаками MERRF-асоційованої міоклонії вважають її чутливість до деяких дій, наприклад таких, як приймання їжі. Як правило, маніфестація синдрому MERRF починається з міоклонії, слідом за якою з'являються генералізовані судомні напади та атаксії.

2.1.2.2.2.2. Генералізована епілепсія

Одним із найчастіших проявів синдрому MERRF є пароксизми генералізованих тоніко-клонічних, атонічних або міоклонічно-атонічних судом. Також у хворих з синдромом MERRF можуть траплятися: фокальні міоклонічні, атонічні або клонічні судоми та типові абсанси. Необхідно зазначити, що синдром MERRF більшою мірою розглядають як міоклонічну атаксію, ніж міо-

клонічну епілепсію. Міоклонічні судоми у хворих із синдромом MERRF високо рефрактерні до терапії антиконвульсантами.

2.1.2.2.3. Мозочкова атаксія

Мозочкова атаксія, яка проявляється дискоординацією рухів, порушеннями ходи, рівноваги, руху очей та мовлення (табл. 32), трапляється у 83 % випадків синдрому MERRF.

Таблиця 32

Клінічні прояви мозочкової атаксії [Marsden JF., 2018]

Симптоми	Опис
Окорохові порушення	
Дисметричні сакади	«Переліт» або «недоліт» сакад до обраної цілі
«Сакадичне» плавне переслідування	Плавне переслідування цілей, що рухаються, яке характеризується відставанням очей від цілі і наздоганянням за допомогою сакад
Ністагм (тремор очних яблук)	Мимовільний повторюваний рух очних яблук
Порушення руху кінцівок	
Дисметрія	«Переліт» або «недоліт». Невідповідність амплітуди руху кінцівок відстані до цілі. Надмірність амплітуди характеризує гіперметричну дисметрію, а недостатність амплітуди – гіпометричну
Тремор	Мимовільні швидкі ритмічні рухи кінцівки з частотою 3–7 Гц. Тремор, що виникає під час руху, визначається як кінетичний тремор; при утриманні пози – постуральний тремор; той, що виникає або посилюється при наближенні до цілі – інтенційний тремор
Диссинергія	Порушення координації багатосуглобових рухів, що призводить до «декомпозиції рухів», коли багатосуглобові рухи розбиваються в серію окремих суглобових рухів
Дисдіадохокінез	Невправність при виконанні рухів кінцівок, що швидко чергуються
Порушення балансування та ходи	
Титубація	3–7 Гц постуральні коливальні рухи, часто у вигляді кивальних рухів голови. Голова та стегна рухаються у протифазі
Постуральне розгойдування	Розгойдування тулуба в латеральному та передньозадньому напрямках при положенні стоячи та сидячи
Нестабільність під час виконання вольових рухів	Погана координація під час виконання довільних рухів

У хворих із синдромом MERRF спостерігається маніфестний прояв мозочкової атаксії, вираженість якої переважає над рівнем тяжкості MPT-підтвердженого ураження мозочка. Вважають, що цей феномен обумовлений атрофією верхніх ніжок мозочка.

2.1.2.2.4. Клінічні прояви ураження інших органів та систем (MERRF+)

Іншими розповсюдженими ознаками синдрому MERRF є втрата слуху, птоз верхньої повіки, множинний ліпоматоз та інші (табл. 33).

Таблиця 33

Розлади різних органів та систем у хворих із синдромом MERRF

Симптоми	Частота зустрічальності
Периферичні нерви: Полінейропатія Гостра периферична демієлінізація Двосторонній параліч шостого черепно-мозкового нерва	15–63 %
Органи зору: Атрофія зорового нерва Пігментна ретинопатія Катаракта	21–39 %
Органи слуху: Приглухуватість	35–91 %
М'язова система: Міопатія Непереносимість фізичних навантажень Міалгія, викликана фізичним навантаженням або у спокої	44–80 %
Шкіра: Множинний ліпоматоз Липома шиї Псоріаз Мітохондріальна васкулопатія	3–32 %
Респіраторна система: Раптова дихальна недостатність Легенева гіпертензія	3–22 %
Серцево-судинна система: Аритмії Артеріальна гіпертензія Гістіоцитойдна кардіоміопатія	12–33 %

Закінчення табл. 33

Симптоми	Частота зустрічальності
Травна система: Блювання, що рецидивує Дисфагія Хронічна діарея Хронічний панкреатит Паралітична кишкова непрохідність	5–26 %
Кісткова система: Фіброзна кісткова дисплазія Косолапість	5–15 %
Ендокринна система: Цукровий діабет Затримка розвитку довжини тіла Гіпотиреоз	3–12 %
Метаболічні порушення: Гіперліпідемія Молочнокислий ацидоз	65–83 %

2.1.2.2.3. Лабораторні ознаки синдрому MERRF

У хворих із синдромом MERRF спостерігається високий рівень концентрації молочної кислоти у сироватці крові та спинномозковій рідині.

2.1.2.2.4. Гістопатологічні зміни м'язової тканини при синдромі MERRF

При гістологічному дослідженні біоптату кістякових м'язів у 92 % випадків виявляються RRF. Характерними особливостями морфологічних змін м'язової тканини у хворих із синдромом MERRF вважають: високий рівень представництва COX-негативних волокон та наявність судин із дефіцитом COX та вираженою SDH-реакцією (рис. 75).

Враховуючи значну кількість м'язових волокон із недостатньою активністю COX, вважають, що комплекс IV є найураженішим елементом МДЛ у хворих на синдром MERRF.

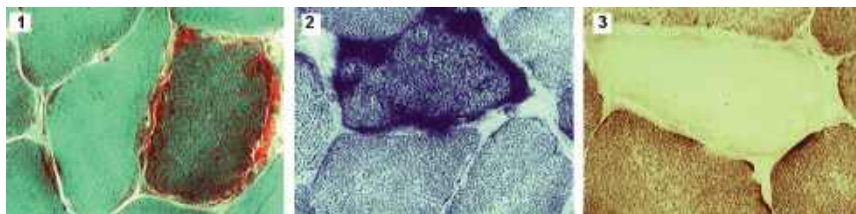


Рис. 75. Гістологічна картина біоптату м'яза хворого з синдромом MELAS [Lorenzoni PJ. та співавт., 2011]

Примітка: 1) RRF, пофарбована модифікованим трихромом Гоморі; 2) RRF, пофарбована сукцинатдегідрогеназою; 3) COX-негативні волокна.

2.1.2.2.5. MPT-ознаки ураження головного мозку при синдромі MERRF

Для хворих із синдромом MERRF характерні MPT-ознаки атрофії кори головного мозку, мозочка, ураження нижнього ядра оливи, варолієвого мосту, зубчастого ядра мозочка, червоного ядра середнього мозку та стовбура мозку (рис. 76, 77).

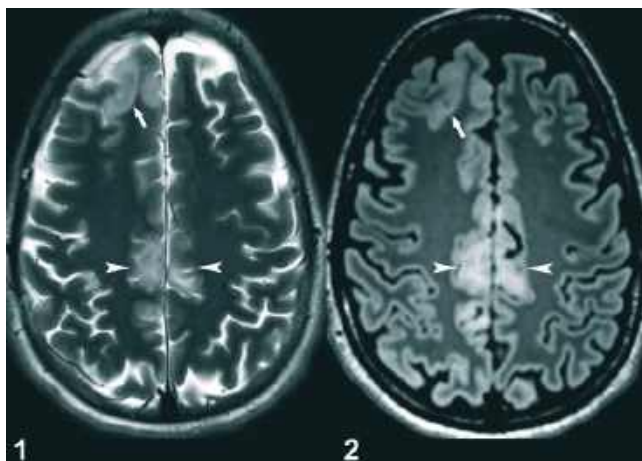


Рис. 76. MPT головного мозку у хворій з синдромом MERRF [Fitsiori A. та співавт., 2019]

Примітка: аксіальне T2-зважене зображення: (1 – інверсійне відновлення з ослабленням рідини (FLAIR); 2 – дифузійно-зважена візуалізація (DWI)) демонструє зміни кори у правій лобній (стрілка) та перицигулярній ділянках (стрілка).

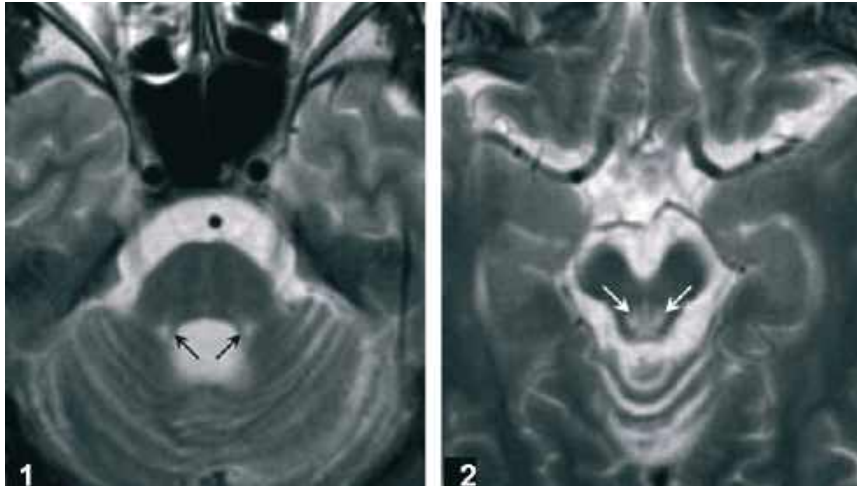


Рис. 77. МРТ головного мозку у хворої з синдромом MERRF
[Ito S. та співавт., 2008]

Примітка: T2-зважені аксiальні зображення головного мозку хворого віком 24 роки (тривалість захворювання 16 років).

1. Атрофія середнього моста, середніх ніжок мозочка, півкуль мозочка і виражена атрофія верхніх ніжок мозочка.

2. Виражений аномальний гіперінтенсивний сигнал довкола навколово-допровідної сірої речовини (стрілки), атрофія покривки середнього мозку.

2.1.2.2.6. Електроенцефалографічні особливості синдрому MERRF

При проведенні електроенцефалографії у хворих із синдромом MERRF реєструють ознаки генералізованої епілептиформної активності, що посилюються при переривчастій світловій стимуляції. На відміну від синдрому MELAS при синдромі MERRF спостерігається значно менше фокальних ЕЕГ-ознак.

2.1.2.2.7. Критерії діагностики синдрому MERRF

Поєднання міоклонії з прогресуючим перебігом, генералізованої епілепсії, мозочкової атаксії, RRF та симптомів мітохондріальної дисфункції з високим ступенем вірогідності свідчать про синдром MERRF.

2.1.2.2.8. Терапія хворих із синдромом MERRF

На сьогодні не існує таргетної терапії хворих на синдром MERRF. Як препарати патогенетичної терапії використовують убідекаренон, L-карнітин, α -ліпоеву кислоту і комплекси вітамінів групи В. Для купіювання судомних нападів рекомендуються протиепілептичні препарати, такі як: фенобарбітал, карбамазепін, габапентин, ламотриджин, зонісамід. Вважають, що у хворих із синдромом MERRF слід уникати застосування препаратів вальпроєвої кислоти.

2.1.2.2.9. Медичні фонди синдрому MERRF

Об'єднаний фонд мітохондріальних захворювань (United States Mitochondrial Disease Foundation; www.umdf.org www.umdf.org);

Міжнародний фонд хворих на мітохондріальні захворювання (International Mito Patients; www.mitopatients.org; www.mitopeoples.org);

Мітохондріальні захворювання: посібник для вперше діагностованих (Mitochondrial Disease: A Guide for the Newly Diagnosed: [www.mitonetwork.org/patient – guide](http://www.mitonetwork.org/patient-guide));

Фонд Mito (Mito Foundation; www.mito.org.au);

Фонд Лілі, Великобританія (The Lily Foundation; www.thelilyfoundation.org.uk).

Рекомендована література

1. Carelli V, La Morgia C. Clinical syndromes associated with mtDNA mutations: where we stand after 30 years. *Essays Biochem.* 2018 Jul 20;62(3):235–254. doi: 10.1042/EBC20170097. PMID: 30030360.
2. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Management of epilepsy in MERRF syndrome. *Seizure.* 2017 Aug;50:166–170. doi: 10.1016/j.seizure.2017.06.010. Epub 2017 Jun 24. PMID: 28686997.

3. Hameed S, Tadi P. Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers. 2023 Jan 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 32310383.
4. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, Arndt RC, Silvado CE, Werneck LC. MERRF: Clinical features, muscle biopsy and molecular genetics in Brazilian patients. *Mitochondrion*. 2011 May;11(3):528–32. doi: 10.1016/j.mito.2011.01.003. Epub 2011 Feb 15. PMID: 21303704.
5. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, Silvado CE, Werneck LC. When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) be the diagnosis? *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Oct;72(10):803–11. doi: 10.1590/0004-282x20140124. PMID: 25337734.
6. Marsden JF. Cerebellar ataxia. *Handb Clin Neurol*. 2018;159:261–281. doi: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00017-3. PMID: 30482319.
7. Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, Rossi A, Siciliano G, Mancuso M. Mitochondrial Syndromes Revisited. *J Clin Med*. 2021 Mar 17;10(6):1249. doi: 10.3390/jcm10061249. PMID: 33802970; PMCID: PMC8002645.
8. Velez-Bartolomei F, Lee C, Enns G. MERRF. 2003 Jun 3 [updated 2021 Jan 7]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301693.
9. Hameed S, Tadi P. Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers. 2023 Jul 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32310383.

2.1.2.3. Синдром Лея

Синдром Лея (Leigh syndrome – LS; ORPHA:506) – це мітохондріальне захворювання, яке обумовлено мутаціями генів мтДНК або ядерної ДНК, і клінічно проявляється підгострою некротизуючою енцефаломіопатією.

Частота зустрічальності синдрому LS становить 1 випадок на 5 000–10 000 живонароджених дітей.

2.1.2.3.1. Етіологія синдрому Лея

На сьогодні ідентифіковано понад 95 генів, асоційованих з LS і розташованих як на мтДНК, так і на ядерній ДНК (табл. 34).

Таблиця 34

Мутації генів, асоційовані з LS

Гени мтДНК		Гени ядерної ДНК	
Гени	Мутації	Гени	Мутації
Гени субдиниці комплексу I			
MT-ND1	m.3697G>A, m.3980G>A, m.3928G>C, m.3308T>C, m.3688G>A, m.3890G>A, m.3460G>A, m.3946G>A	NDUFA1	c.55C>T
		NDUFA2	c.208+5G>A, c.875T>C, c.866+4A>G
		NDUFA9	c.962G>C
MT-ND2	m.4681T>C, m.4833A>G	NDUFA10	c.1A>G, c.425A>G
MT-ND3	m.10158T>C, m.10191T>C, m.10197G>A, m.10254G>A, 10134C>A	NDUFA12	c.178C>T
		NDUFS1	c.1564C>A, c.1222C>T
		NDUFS2	c.671C>T, c.875T>C, c.866+4A>G
MT-ND4	m.11777C>A, m.11984T>C, m.11240C>T, m.11246G>A, m.11778G>A	NDUFS3	c.418C>T, c.595C>T
		NDUFB8	c.227C>A, c.432C>G
		NDUFS4	c.289or290G, c.316C>T, c.462delA
MT-ND5	m.12706T>C, m.13513G>A, m.13084A>T, m.13511A>T, m.13042G>A, m.13094T>C, m.12338T>C, m.13514A>G	NDUFS7	c.434G>A
		NDUFS8	c.C236T, c.G305A
		NDUFV1	c.1022C>T, c.1268C>T, c.640G>A, c.1294G>C, c.611A>G, c.616T>G
		NDUFV2	c.IVS2 + 1delGTAA, c.669_670ins
MT-ND6	m.14459G>A, m.14487T>C, m.14439G>A, m.14502T>C	NDUFAF2	c.114C>G
		NDUFAF4	c.194T>C
		NDUFAF5 (C20orf7)	c.477A>C
		NDUFAF6	c.532G>C, c.420+784C>T, c.554_558del, c.371 T>C
		NDUFAF8 (C17ORF89)	c.45_52dup, c.1A>G, c.165C>G
		FOXRED1	c.1054C>T
		NUBPL	c.166G>A, c.815-27T>C
		NDUFA1	c.55C>T
Гени субдиниці комплексу II			
		SDHA	c.1684C>T, c1660C>T, c.1A>C, c.1571C>T, c.248C>T, c.356G>A, c.1664G>A

Закінчення табл. 34

Гени мтДНК		Гени ядерної ДНК	
Гени	Мутації	Гени	Мутації
		<i>SDHAF1</i>	c.169G>C, c.164G>C
Гени субодиниці комплексу III			
		<i>UQCQRQ</i>	c.208C>T
		<i>BCS1L</i>	c.830G>A, c.296C>T, c.464, c.1,057G>A, c.217C>T, c.1102T>A, c.547C>T, c.550C>T
		<i>TTC19</i>	c.577G>A, c.964_967del
Гени субодиниці комплексу IV			
<i>MT-CO 3</i>	m.9537Cinsertion, m.9952G>A	<i>NDUFA4</i>	c.42+1G>C
		<i>ETHE1</i>	c.487C>T
		<i>COX8A</i>	c.115-1G>C
		<i>SURF1</i>	c.743C>A, c.367_368del, c.772C>T, c.751C>T, c.833+1G>T, c.465_466del, c.532A>T, c.792_793del, c.845_846del, c.465_466del, c.826_827ins, c.532A>T
		<i>COX10</i>	c.791C>A, c.878C>T
		<i>COX15</i>	c.C700T, c.503C>G, c.1081T>C
		<i>SCO2</i>	c.418G>A, c.1541G>A
		<i>PET100</i>	c.3G>C
		<i>LRPPRC</i>	c.1119C>T
		<i>TACO1</i>	c.472C
Гени субодиниці комплексу V			
<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G, m.8993T>C, m.9176T>C/G, m.9185T>C	<i>ATP5MD</i>	c.87+1G>C

Серед генів мтДНК із LS пов'язані гени, такі як: *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-ND3*, *MT-ND4*, *MT-ND5* і *MT-ND6*, які кодують субодиниці комплексу I; *MT-CO3*, який кодує субодиницю комплексу IV; *MT-ATP8*, який кодує субодиницю комплексу V МДЛ. Патогенні варіанти гена *MT-ATP8* зустрічаються у 55 %, гена *MT-ND5* – у 17 %, гена *MT-ND3* – у 14 %, гена *MT-ND1* – у 10 % випадків LS.

Гени ядерної ДНК, асоційовані з LS, представлені генами, які беруть участь у функціонуванні комплексу I (*NDUFA1*, *NDUFA2*, *NDUFA9*, *NDUFA10*, *NDUFA12*, *NDUFS1*, *NDUFS2*, *NDUFS3*, *NDUFB8*, *NDUFS4*, *NDUFS7*, *NDUFS8*, *NDUFV1*, *NDUFV2*, *NDUFAF2*, *NDUFAF4*, *NDUFAF5* (*C20orf7*), *NDUFAF6*, *NDUFAF8* (*C17ORF89*), *FOXRED1*, *NUBPL*), комплексу II (*SDHA*, *SDHAF1*), комплексу III (*UQCRCQ*, *BCS1L*, *TTC19*); комплексу IV (*NDUFA4*, *COX 8 A*, *SURF 1*, *COX 10*, *COX 15*, *SCO 2*, *PET 100*, *LRPPRC*, *TACO1*), комплексу V МДЛ (*ATP5MD*). Також розвиток синдрому Лея може бути пов'язаний з іншими генами ядерної ДНК, такими як: *AIFM1*, *FBXL4*, *HIBCH*, *ECHS1*, *POLG*, *SERAC1*, *SQOR*, *ETHE1*, *SUCLA 2*, *SUCLG1*.

Найпоширенішими патогенними варіантами у хворих на LS з раннім початком і перебігом, що швидко прогресує, є мутації гена субодиноці S4 убіхіноноксидоредуктази (NADH: ubiquinone oxidoreductase subunit S4 – *NDUFS4*). У структурі причинно-значущих генів ядерної ДНК, що асоційовані з LS, частка гена *NDUFS4* становить 72 %. Друге місце займає ген *ECHS1*, частка якого становить приблизно 5 %.

Синдром Лея може успадковуватися аутосомно-рецесивно, аутосомно-домінантно та Х-зчеплено. Найчастіше при LS відзначається аутосомно-рецесивний тип успадкування. Аутосомно-домінантний тип успадкування характерний для LS, який викликаний мутаціями гена протеїну DNM1L; а Х-зчеплений тип успадкування – для LS, який індукований мутаціями таких генів: субодиноці $\alpha 1$ піруватдегідрогенази E1 (pyruvate dehydrogenase E1 subunit alpha 1 – *PDHA1*); субодиноці A1 оксидоредуктази (NADH: ubiquinone oxidoreductase subunit A1 – *NDUFA1*); протеїну 1, асоційованого з фактором AIFM1, який індукує апоптоз.

2.1.2.3.2. Клінічні прояви синдрому Лея

Основним клінічним проявом LS є некротизуюча енцефаломієлопатія.

Маніфестація LS, як правило, відзначається до дворічного віку хворого і проявляється м'язовою гіпотонією, спастичністю,

руховими розладами (включаючи хорею), мозочковою атаксією та периферичною нейропатією. Чинниками, що індукують розвиток LS, найчастіше є інфекційні захворювання, оперативні втручання, епізоди зневоднення.

2.1.2.3.2.1. Некротизуюча енцефаломієлопатія

Найпоширенішими клінічними ознаками LS є: зниження апетиту, виражена м'язова гіпотонія, труднощі ковтання їжі, пов'язані з дисфагією, сонливість, затримка або регрес психомоторного розвитку із втратою раніше набутих навичок, порушення зору, патологічні рухи очей, такі як ністагм або повільні сакади, косоокість, атаксія, судоми, постійне блювання (табл. 35).

Таблиця 35

Частота зустрічальності ознак ураження центральної нервової системи у хворих із LS

Симптоми	Частота зустрічальності (%)
Виражена м'язова гіпотонія	80
Затримка чи регрес психомоторного розвитку	50–71
Ністагм або косоокість	66
Судоми	22–44
Тремор рук	45
Дістонія	41
Апное уві сні	29
Тикий	18

Перебіг некротизуючої енцефаломієлопатії має прогредієнтний характер. У розвитку клінічних проявів LS розрізняють три стадії. На першій доневрологічній стадії, тривалість якої у більшості випадків становить 8–12 перших місяців життя, у хворих з LS відзначаються неспецифічні ознаки, як-то: помірна затримка фізичного розвитку і обводу голови та безпричинні епізоди блювання й діареї, які періодично виникають. Друга стадія характеризується драматичною маніфестацією симптомів ураження нервової системи, яке прогресує найчастіше на другому році життя дитини. Спостерігається затримка або регрес

психомоторного розвитку, м'язова гіпотонія, депресія рухової активності, пірамідні, екстрапірамідні та мозочкові симптоми, судомні напади, порушення зору, атрофія зорового нерва, епізодичні порушення дихання. На третьому термінальному етапі розвивається важка генералізована м'язова гіпотонія, яка потребує догляду, зовнішньої допомоги при годуванні, а в деяких випадках – штучної вентиляції легень. Найчастіше хворі на LS вмирають, не доживши до шестирічного віку.

Ранній початок захворювання (до дворічного віку) має сильний зв'язок із затримкою психомоторного розвитку та генералізованими судомними нападами. У клінічній картині LS із пізньою маніфестацією переважає симптоматика м'язової гіпотонії та мозочкової атаксії. Крім того, при пізній формі LS спостерігаються зниження рівня інтелекту та пам'яті, розлади поведінки, безпричинний головний біль і навіть імітація розсіяного склерозу. Часто погіршення стану супроводжується розвитком респіраторного дистрес-синдрому.

2.1.2.3.2.2. Клінічні прояви ураження інших органів та систем (LS+)

До екстраневрологічних LS+проявів належать: міопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія, гепатомегалія та печінкова недостатність, тубулопатії, дифузний гломерулонефрит (табл. 36).

Таблиця 36

Частота уражень органів та систем при LS

Органи та системи	Частота зустрічальності (%)
М'язова система	47
Травна система	37
Респіраторна система	30
Органи зору	15
Серце	8
Нирки	7
Органи слуху	5
Система гемопоезу	1
Ендокринна система	1

2.1.2.3.2.3. Клінічні особливості синдрому Лея, спричиненого мутаціями різних генів

Клінічні прояви захворювання синдрому Лея певною мірою залежать від мутованого гена (табл. 37).

Таблиця 37

Асоціації особливостей клінічних ознак синдрому Лея з мутованими генами

Ген	Мутації	Клінічні ознаки, що супроводжують прояви синдрому Лея
ETHE1	c.487C>T	Етилмалонова ацидурія, акроціаноз, петехії
LRPPRC	c.1119C>T	Черепно-лицеві дисморфії, гепатопатія та переможувальні епізоди гострої метаболічної декомпенсації
MTFMT	c.626C>T	Мікроцефалія
NDUFS4	c.462delA	Тяжкий перебіг з раннім летальним виходом (до трирічного віку)
PDHA1	-	Співвідношення лактат / піруват <20, часто спостерігається агенезія мозолистого тіла
PDHX	c.1336C>T	Кризи лактатацидозу в періоді новонародженості або раннього дитинства, клінічна симптоматика нагадує церебральний параліч
PET100	c.3G>C	Судоми
SCO2	c.1541G>A	Гіпертрофічна кардіоміопатія, спінальна м'язова атрофія, гістопатологія кістякових м'язів
SERAC1	-	Гіпоглікемія, ураження печінки
SUCLA2	c.534+1G>A	Метилмалонова ацидурія, дистонія, глухота
SURF1	c.311_312insATdel10	Гіпертрихоз, особливо в зоні чола та кінцівок

2.1.2.3.3. Лабораторні ознаки синдрому Лея

Для хворих з LS характерний помірно підвищений рівень концентрації молочної кислоти в сироватці крові та цереброспінальної рідини. Також патогномонічні гіпераланін-, гіпергліцин-, гіперпролін- та гіпертреонінемія.

2.1.2.3.4. Гістопатологічні зміни м'язової тканини при синдромі Лея

У хворих із LS відзначаються мінімальні гістологічні зміни м'язової тканини, в них майже не зустрічаються RRF.

2.1.2.3.5. МРТ-ознаки ураження головного мозку при синдромі Лея

Для хворих на LS притаманний специфічний нейровізуалізаційний патерн, який характеризується симетричним ураженням в областях підкіркових ядер, чорної субстанції, червоного ядра стовбура головного мозку, таламуса, білої та сірої речовин мозочка, а також хвостатого ядра стріатуму. Двостороннє ураження хвостатого ядра високо асоційоване з ризиком летального виходу. Також може спостерігатися ураження білої речовини, подібне до лейкоенцефалопатії (рис. 78).

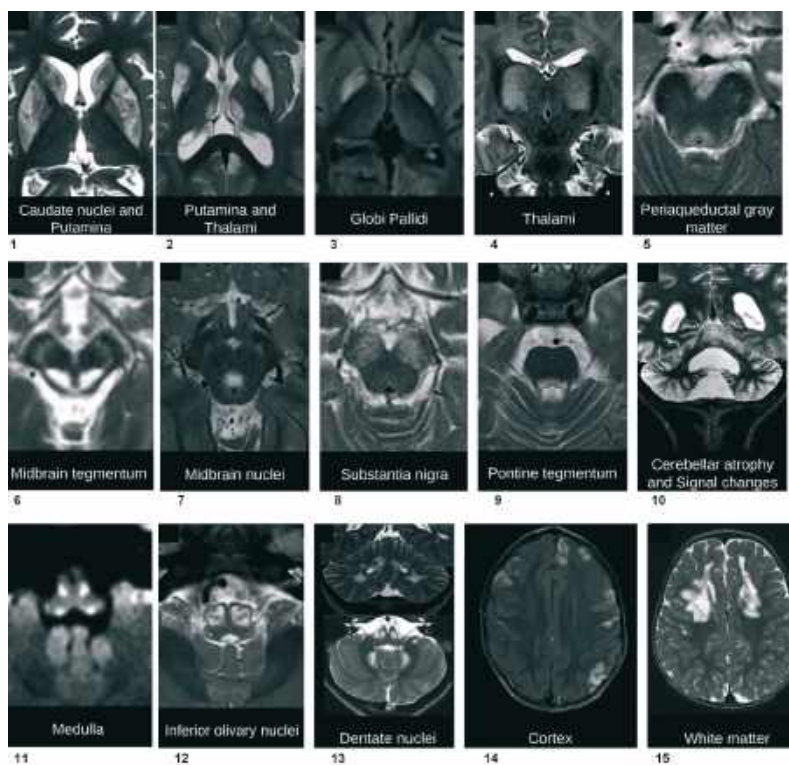


Рис. 78. Спектр аномалій головного мозку у хворих з LS [Gonçalves FG. та співавт., 2020]

Примітка: T2-зважені зображення уражень у різних ділянках головного мозку.

Частота виявлення уражень різних відділів головного мозку у хворих з LS наведена в табл. 38.

Таблиця 38

Частота зустрічальності уражень різних відділів головного мозку у хворих з LS [Hong CM. та співавт., 2020]

Уражені відділи головного мозку	Частота зустрічальності (%)
Базальні ганглії	95
Таламус	35
Стовбур головного мозку	41
Середній мозок	40
Варолієв міст	25
Довгастий мозок	27
Кількість уражених частин стовбура мозку:	
0	56
1	15
2	9
3	19
Мозочок	37
Церебральна атрофія	58
Кора головного мозку	30
Біла речовина головного мозку	38

2.1.2.3.6. Критерії діагностики синдрому Лея

До діагностичних критеріїв LS належать: маніфестація захворювання на другому році життя, прогресуючий перебіг, затримка та/або регрес психомоторного розвитку, загальна депресія, м'язова гіпотонія, епілепсія, судоми, ознаки ураження стовбура головного мозку та/або базальних гангліїв (порушення дихання, ністагм, офтальмопарез, атрофія зорового нерва, атаксія, дистонія), респіраторний дистрес, лактатацидоз. МРТ-критерії: симетричне ураження базальних гангліїв, таламуса, середнього мозку, мосту, зубчастого ядра мозочка.

2.1.2.3.7. Терапія хворих із синдромом Лея

Згідно з рекомендаціями Кокранівського співробітництва, нині не існує чітких доказів, які б підтримували використання

будь-яких медикаментозних засобів при лікуванні мітохондріальних захворювань. Водночас при лікуванні хворих з LS рекомендують використовувати коензим Q10, L-карнітин, α -ліпоєву кислоту, біотин, тіамін, рибофлавін, убідекаренон. Вважають, що всі хворі з LS або з підозрою на наявність цього синдрому обов'язково повинні отримувати високі дози біотину (від 10 до 20 мг/кг) та тіаміну (від 100 до 300 мг), а також, що поєднання цих вітамінів запобігає розвитку танатогенезу. Також хворим з LS показано призначення вінцерину та KL1333.

2.1.2.3.8. Медичні фонди синдрому Лея

Міжнародний консорціум синдрому Лея (Leigh Syndrome International Consortium; www.leighsyndrome.org/);

Люди проти синдрому Лея (People Against Leigh Syndrome (PALS); www.peopleagainstleighs.org/);

Mito Action (MitoAction; www.mitoaction.org/);

Асоціація боротьби з мітохондріальними хворобами (Association Contre Les Maladies Mitochondriales; www.association-ammi.org/);

Німецьке суспільство хворих з міопатією (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. Germany; www.dgm.org/);

Об'єднаний фонд мітохондріальних захворювань (United Mitochondrial Disease Foundation; www.umdf.org/);

Фонд мітохондріальних захворювань Канади (Mito Canada Foundation, Canada; www.mitocanada.org/);

Фонд лікування мітохондріальних захворювань (Cure Mito Foundation; www.curemito.org/);

Фонд Лілі, Великобританія (The Lily Foundation, United Kingdom; www.thelilyfoundation.org.uk/);

Фонд Фрейя, Великобританія (The Freya Foundation, United Kingdom; www.thefreyafoundation.co.uk/).

Рекомендована література

1. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJ, Mayatepek E, Morava E, Distelmaier F. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Mar;85(3):257–65. doi: 10.1136/jnnp-2012-304426. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23772060.
2. Bakare AB, Lesnefsky EJ, Iyer S. Leigh Syndrome: A Tale of Two Genomes. *Front Physiol*. 2021 Aug 11;12:693734. doi: 10.3389/fphys.2021.693734. PMID: 34456746; PMCID: PMC8385445.
3. Baldo MS, Nogueira C, Pereira C, Janeiro P, Ferreira S, Lourenço CM, Bandeira A, Martins E, Magalhães M, Rodrigues E, Santos H, Ferreira AC, Vilarinho L. Leigh Syndrome Spectrum: A Portuguese Population Cohort in an Evolutionary Genetic Era. *Genes (Basel)*. 2023 Jul 27;14(8):1536. doi: 10.3390/genes14081536. PMID: 37628588; PMCID: PMC10454233.
4. Ball M, Thorburn DR, Rahman S. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome Spectrum. 2003 Oct 30 [updated 2024 May 9]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301352.
5. Finsterer J. Diagnosing Leigh syndrome requires typical lesions on cerebral MRI. *Clin Case Rep*. 2023 Nov 30;11(12): e8274. doi: 10.1002/ccr3.8274. PMID: 38046803; PMCID: PMC10689291.
6. Gerards M, Sallevelt SC, Smeets HJ. Leigh syndrome: Resolving the clinical and genetic heterogeneity paves the way for treatment options. *Mol Genet Metab*. 2016 Mar;117(3):300–12. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.004. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26725255.
7. Hai B, Guntin J, Rao AG, Ata M. Case 321: Leigh Syndrome. *Radiology*. 2024 Jan;310(1): e222509. doi: 10.1148/radiol.222509. PMID: 38289219.
8. Henke MT, Prigione A, Schuelke M. Disease models of Leigh syndrome: From yeast to organoids. *J Inherit Metab Dis*. 2024 Oct 9. doi: 10.1002/jimd.12804. Epub ahead of print. PMID: 39385390.
9. Hong CM, Na JH, Park S, Lee YM. Clinical Characteristics of Early-Onset and Late-Onset Leigh Syndrome. *Front Neurol*. 2020 Apr 15;11:267. doi: 10.3389/fneur.2020.00267. PMID: 32351444; PMCID: PMC7174756.

10. Lake NJ, Compton AG, Rahman S, Thorburn DR. Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):190–203. doi: 10.1002/ana.24551. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26506407.
11. Lee IC, Chiang KL. Clinical Diagnosis and Treatment of Leigh Syndrome Based on SURF1: Genotype and Phenotype. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Dec 5;10(12):1950. doi: 10.3390/antiox10121950. PMID: 34943053; PMCID: PMC8750222.
12. Lim AZ, Ng YS, Blain A, Jiminez-Moreno C, Alston CL, Nesbitt V, Simmons L, Santra S, Wassmer E, Blakely EL, Turnbull DM, Taylor RW, Gorman GS, McFarland R. Natural History of Leigh Syndrome: A Study of Disease Burden and Progression. *Ann Neurol*. 2022 Jan;91(1):117–130. doi: 10.1002/ana.26260. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34716721; PMCID: PMC9534328.
13. Nakai R, Varnum S, Field RL, Shi H, Giwa R, Jia W, Krysa SJ, Cohen EF, Borcharding N, Saneto RP, Tsai RC, Suganuma M, Ohta H, Yokota T, Brestoff JR. Mitochondria transfer-based therapies reduce the morbidity and mortality of Leigh syndrome. *Nat Metab*. 2024 Oct;6(10):1886–1896. doi: 10.1038/s42255-024-01125-5. Epub 2024 Sep 2. PMID: 39223312.
14. Rahman S, Thorburn D. Nuclear Gene-Encoded Leigh Syndrome Spectrum Overview. 2015 Oct 1 [updated 2020 Jul 16]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 26425749.
15. Rahman S. Leigh syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2023;194:43–63. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00015-4. PMID: 36813320.
16. Schubert Baldo M, Vilarinho L. Molecular basis of Leigh syndrome: a current look. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jan 29;15(1):31. doi: 10.1186/s13023-020-1297-9. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Mar 25;15(1):77. PMID: 31996241; PMCID: PMC6990539.
17. Zilber S, Woleben K, Johnson SC, de Souza CFM, Boyce D, Friert K, Boggs C, Messahel S, Burnworth MJ, Afolabi TM, Kayani S. Leigh syndrome global patient registry: uniting patients and researchers worldwide. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Sep 4;18(1):264. doi: 10.1186/s13023-023-02886-0. PMID: 37667390; PMCID: PMC10476366.

2.1.2.4. Нейропатія, атаксія та пігментний ретиніт

Нейропатія, атаксія та пігментний ретиніт (neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa – NARP; ORPHA:644) – це мітохондріальне захворювання, що повільно прогресує, яке зумовлене мутаціями гена *MT-ATP6* мтДНК та клінічно проявляється нейрогенною проксимальною м'язовою слабкістю, мозочковою атаксією та пігментним ретинітом.

Частота зустрічальності синдрому NARP коливається від 1 до 9 випадків на 100 000 осіб загального населення.

2.1.2.4.1. Етіологія синдрому NARP

Розвиток синдрому NARP обумовлений міссенс-мутаціями (m.8618insT, m.8839G>C, m.8989G>C, m.8993T>G, m.9185T>C) гена *MT-ATP6* мтДНК. Найпоширенішим патогенним варіантом гена *MT-ATP6*, що відповідає за розвиток синдрому NARP, є трансверсія m.8993T>G. В етіологічній структурі синдрому NARP частка цієї мутації досягає 0,9. Вважають, що ген *MT-ATP6* повинен бути секвенований у всіх пацієнтів з підозрою на ПМЦ, які не мають гістологічних змін у м'язовій тканині та відхилень біохімічних маркерів, асоційованих з дисфункцією МДЛ. Клінічні прояви мутацій гена *MT-ATP6* залежать від рівня гетероплазії. Продемонстровано, що m.8993T>G мтДНК при рівні гетероплазії 70–90 % викликає розвиток синдрому NARP, а при рівні гетероплазії вище ніж 90 % – синдром Лея без симптому «рваних червоних волокон».

2.1.2.4.2. Клінічні прояви синдрому NARP

Маніфестація синдрому NARP зазвичай проявляється в періоді раннього дитинства з симптомів мозочкової атаксії, СРЕО, судом та помірної когнітивної недостатності. Ключовими діагностичними ознаками синдрому NARP є периферична полінейропатія, мозочкова атаксія та пігментний ретиніт.

2.1.2.4.2.1. Периферична полінейропатія

Провідними ознаками периферичної полінейропатії при синдромі NARP є нейрогенна м'язова слабкість проксимальних відділів кінцівок та зовнішня офтальмоплегія, що прогресує. Під м'язовою слабкістю розуміють зниження сили м'язового скорочення. Проксимальна м'язова слабкість верхніх кінцівок проявляється неможливістю подолання фізіологічних навантажень або виникнення почуття втоми при виконанні тривалих дій з піднятими вгору. Хворі на синдром NARP часто загалом не в змозі підняти руки вгору. Одними з перших ознак слабкості проксимального відділу нижньої кінцівки є швидка стомлюваність при ходінні та утруднення під час вставання з низького стільця або підлоги.

Слід зазначити, що зовнішня офтальмоплегія, яка прогресує, може бути єдиним клінічним проявом синдрому NARP.

2.1.2.4.2.2. Мозочкова атаксія

Мозочкова атаксія зустрічається майже в усіх хворих із синдромом NARP і часто є однією з перших ознак синдрому NARP.

2.1.2.4.2.3. Пігментний ретиніт

Пігментний ретиніт у хворих із синдромом NARP характеризується прогресуючим концентричним звуженням полів зору та поступовим формуванням тунельного зору.

2.1.2.4.3. Лабораторні ознаки синдрому NARP

У хворих із синдромом NARP відзначається низький рівень концентрації цитруліну в сироватці крові.

2.1.2.4.4. Електроміографічні особливості при синдромі NARP

Результати електроміографії та досліджень нервової провідності свідчать про периферичну сенсорну або сенсомоторну аксональну полінейропатію.

2.1.2.4.5. Фундоскопічні ознаки синдрому NARP

При проведенні фундоскопії або фундографії у хворих з пігментним ретинітом, асоційованим з синдромом NARP, виявляють гіперпігментацію сітківки ока у вигляді кісткових спікул, макулярну атрофію сітківки, блідість диска зорового нерва (рис. 79).



Рис. 79. Фундографія у хворого з пігментною ретинопатією при синдромі NARP [Juaristi L. та співавт., 2018]

Примітка: зміни пігментного епітелію сітківки з круглими скупченнями пігменту в середній периферії, блідістю сосочків й ослабленням артеріол.

2.1.2.4.6. МРТ-ознаки ураження головного мозку при синдромі NARP

Основними МРТ-ознаками синдрому NARP є церебральна та мозочкова атрофія без змін білої речовини (рис. 80).

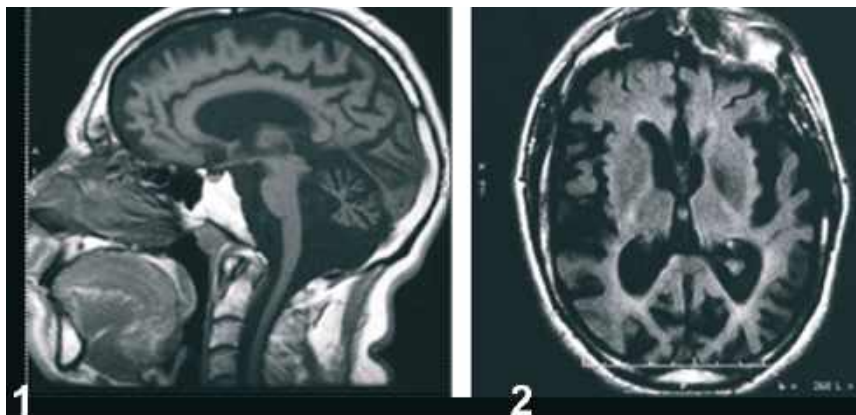


Рис. 80. МРТ головного мозку у сорокарічного хворого з NARP [López-Gallardo E. та співавт., 2012]

Примітка: 1) кіркова та важка мозочкова атрофія; 2) гіперінтенсивність сигналу у правих базальних гангліях.

2.1.2.4.7. Критерії діагностики синдрому NARP

Критеріями діагностики синдрому NARP є: периферична нейропатія, мозочкова атаксія, судоми, пігментний ретиніт або атрофія зорового нерва, інтелектуальна недостатність.

2.1.2.4.8. Терапія хворих із синдромом NARP

На сьогодні не розроблено доступної для клінічної практики цільової терапії хворих на синдром NARP.

2.1.2.4.9. Медичні фонди синдрому NARP

Об'єднаний фонд мітохондріальних захворювань (United Mitochondrial Disease Foundation, www.umdf.org/narp/).

Рекомендована література

1. Duno M, Wibrand F, Baggesen K, Rosenberg T, Kjaer N, Frederiksen AL. A novel mitochondrial mutation m.8989G>C associated with neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa – the NARP syndrome. *Gene*. 2013 Feb 25;515(2):372–5. doi: 10.1016/j.gene.2012.12.066. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23266623.
2. Finsterer J. Neuropathy, Ataxia, and Retinitis Pigmentosa Syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2023 Mar 1;24(3):140–146. doi: 10.1097/CND.0000000000000422. PMID: 36809201.
3. Garone C, Pietra A, Nesci S. From the Structural and (Dys)Function of ATP Synthase to Deficiency in Age-Related Diseases. *Life (Basel)*. 2022 Mar 10;12(3):401. doi: 10.3390/life12030401. PMID: 35330152; PMCID: PMC8949411.
4. Juaristi L, Irigoyen C, Quiroga J. NEUROPATHY, ATAXIA, AND RETINITIS PIGMENTOSA SYNDROME: A MULTIDISCIPLINARY DIAGNOSIS. *Retin Cases Brief Rep*. 2021 Jul 1;15(4):486–489. doi: 10.1097/ICB.0000000000000835. PMID: 30346353; PMCID: PMC8219086.
5. Lemoine S, Panaye M, Rabeyrin M, Errazuriz-Cerda E, Mousson de Camaret B, Petiot P, Juillard L, Guebre-Egziabher F. Renal Involvement in Neuropathy, Ataxia, Retinitis Pigmentosa (NARP) Syndrome: A Case Report. *Am J Kidney Dis*. 2018 May;71(5):754–757. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.09.020. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29224958.
6. López-Gallardo E, Emperador S, Solano A, Llobet L, Martín-Navarro A, López-Pérez MJ, Briones P, Pineda M, Artuch R, Barraquer E, Jericó I, Ruiz-Pesini E, Montoya J. Expanding the clinical phenotypes of MT-ATP6 mutations. *Hum Mol Genet*. 2014 Dec 1;23(23):6191–200. doi: 10.1093/hmg/ddu339. Epub 2014 Jun 30. PMID: 24986921.
7. Thorburn DR, Rahman J, Rahman S. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP. 2003 Oct 30 [updated 2023 May 4]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301352.

2.1.3. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ГОМОПЛАЗМАТИЧНИМИ ТОЧКОВИМИ МУТАЦІЯМИ мтДНК

Група ПМЦ, обумовлених гомоплазматичними точковими мутаціями мтДНК, включає спадкову оптичну нейропатію Лебера і мітохондріальну несиндромальну сенсоневральну приглухуватість із чутливістю до дії аміноглікозидів.

2.1.3.1. Спадкова оптична нейропатія Лебера

Спадкова оптична нейропатія Лебера (Leber hereditary optic neuropathy – LHON; ORPHA:104) – це мітохондріальне захворювання, яке переважно зумовлене мутаціями генів НАДН-дегідрогеназ мтДНК і клінічно проявляється двосторонньою безболісною підгострою зоровою недостатністю.

Частота зустрічальності синдрому LHON становить 1:50000 у загальній людській популяції. Рівень захворюваності на синдром LHON у чоловіків майже в п'ять разів вищий, ніж у жінок.

2.1.3.1.1. Етіологія синдрому LHON

Розвиток синдрому LHON обумовлений мутаціями генів мітохондріально кодovаних НАДН-дегідрогеназ 1, 2, 4, 3, 4, 5, 6 (mitochondrially encoded NADH dehydrogenase – MT-ND1–6), мітохондріально кодovаної АТФ синтази 6 (mitochondrially encoded ATP synthase 6 – MT-ATP6), мітохондріально кодovаного цитохрому с оксидази (mitochondrially encoded cytochrome c oxidase III–MT-CO3) і мітохондріально кодovаного цитохрому *b* (mitochondrially encoded cytochrome *b* – MT-CYB) (табл. 39).

Таблиця 39

Мутації, що індують розвиток синдрому LHON

Гени	Мутації
MT-ND1	m.3376G>A, m.3460G>A, m.3635G>A, m.3697G>A, m.3700G>A, m.3733G>Aa, m.4025C>T, m.4160T>C, m. 4171C>A
MT-ND 2	m.4640C>A, m.5244G>A
MT-ND 3	m.10237T>C

Закінчення табл. 39

Гени	Мутації
<i>MT-ND4</i>	m.11253T>C, m.11696G>A, m.11778G>A
<i>MT-ND5</i>	m.12811T>C, m.12848C>T, m.13637A>G, m.13730G>A
<i>MTND6</i>	m.14459G >A, m.14482C>G/A, m.14484T>C, m.14495A>G, m.14498 C >T, m.14568 C >T, m.145 >T, m.14596 A >T, m.14729 G >A __
<i>MT-ATP6</i>	m.9101T>C
<i>MT-CO3</i>	m.9804G>A
<i>MT-CYB</i>	m.14831G>A

Частота виявлення основних причинних мутацій у хворих з синдромом LHON наведена в табл. 40.

Таблиця 40

Частота зустрічальності різних мутацій у жителів Європи та Азії, хворих на синдром LHON

Мутація	Ген	Частота зустрічальності	
		Жителі Європи	Жителі Азії
m.3460G>A	<i>MT-ND1</i>	11–33 %	0–4 %
m.11778G>A	<i>MT-ND4</i>	56–67 %	26–91 %
m.14484T>C	<i>MT-ND6</i>	3–18 %	0–9 %

В основі 90 % випадків синдрому LHON лежать мутації m.3460G>A гена *MT-ND1*, m.11778G>A гена *MT-ND4*, m.14484T>C гена *MT-ND6*. Мутації інших генів зустрічаються набагато рідше.

2.1.3.1.2. Клінічні прояви синдрому LHON

Основним клінічним проявом синдрому LHON є двостороння безболісна підгостра зорова недостатність, що прогресує.

2.1.3.1.2.1. Фази синдрому LHON

У розвитку синдрому LHON розрізняють кілька фаз прогресивного перебігу: передсимптоматичну (безсимптомну), гостру (від початку прояву перших симптомів до шести місяців захворювання), динамічну (з шести до дванадцяти місяців захворювання), хронічну (після дванадцяти місяців від початку захворювання) (табл. 41).

Таблиця 41

Фази синдрому LHON

Передсимптоматична фаза	Гостра фаза	Динамічна фаза	Хронічна фаза
Потовщення шару скровених нервових волокон сітківки, що визначається за допомогою оптичної когерентної томографії сітківки та зорового нерва	Виникнення порушення центрального зору, прогресуюча центральна або центроцекальна скотома, розвиток атрофії зорового нерва	Регрес набряку перипапільного шару нервових волокон сітківки	У більшості хворих відзначаються тяжкі порушення зору. Згідно з даними оптичної когерентної томографії у хворих реєструється витончення шару волокон сітківки

2.1.3.1.2.1.1. Передсимптоматична фаза

Носії мутацій генів *MT-ND* мтДНК до прояву ознак зниження зору не мають жодних скарг та є клінічно здоровими. Водночас у передсимптоматичній фазі синдрому LHON у носіїв мутацій генів *MT-ND* мтДНК виявляються деякі мікросимптоми: телеангіектатичні судини навколо дисків зорових нервів, набряк шару нервових волокон сітківки; незначні порушення функції зорового нерва у вигляді помірного порушення сприйняття червоного та зеленого кольору, зниження контрастної чутливості зорового сприйняття; при проведенні автоматизованої статичної периметрії діагностуються мінімальні зміни центрального зору.

2.1.3.1.2.1.2. Гостра фаза

Класична клінічна картина втрати зору у хворих із синдромом LHON характеризується підгострим безболісним послідовним або одночасним двостороннім зниженням центрального зору та дисхроматопсією. У 75 % випадків синдром LHON починається з одностороннього зниження гостроти зору, яке в більшості хворих проявляється на другому чи третьому десятилітті життя. Однак маніфестація захворювання може статися в будь-якому віковому періоді життя. Після ураження одного ока в наступні кілька тижнів або місяців виникає ураження й іншого ока. У 25 % випадків відзначається одночасне зниження зору обох очей. У

зв'язку з ураженням папіломакулярного пучка для хворих на синдром LHON патогномонічною є центральна або центротрекальна скотома, яка прогресує, з полями зору, що поступово зменшуються. Швидкий процес зниження гостроти зору продовжується протягом від чотирьох до шести тижнів. Максимальний рівень втрати зору, як правило, спостерігається через 6–12 місяців від початку захворювання. Гострота зору знижується до рівня 6/60. Ураження папіломакулярного пучка може призвести до повної атрофії зорового нерва.

Дисхроматопсія характеризується порушенням сприйняття кольорів, хворі із синдромом LHON погано розрізняють відтінки червоного та зеленого.

2.1.3.1.2.1.3. Динамічна фаза

Динамічна фаза характеризується уповільненням швидкості падіння гостроти зору та поступовим регресом перипапільного набряку; через втрату аксонів усередині папіломакулярного пучка стає очевидною блідість зорового нерва.

2.1.3.1.2.1.4. Хронічна фаза

Приблизно через рік після початку захворювання гостра фаза переходить у хронічну, яка клінічно характеризується припиненням подальшої втрати зору. У більшості хворих із синдромом LHON діагностується майже повна сліпота.

З часом у частини хворих відзначається покращення стану з відносним відновленням зору у вигляді появи невеликих островців зору. Імовірність відновлення гостроти зору залежить від причинної мутації (табл. 42).

Таблиця 42

Частота відновлення зору у хворих із синдромом LHON з різними мутаціями причинно-значущих генів

Мутація	Ген	Частота відновлення зору
m.3460G>A	MT-ND1	15–25 %
m.11778G>A	MT-ND4	14 %
m.14484T>C	MT-ND6	37–64 %

Серед хворих, що несуть мутацію m.11778G>A, у яких розвиток синдрому LHON почався після п'ятнадцятирічного віку, відновлення зору відбувається менш ніж у 14 % випадків.

Синдром LHON відрізняється від невралгії зорового нерва відсутністю больового синдрому при русі очей та чутливістю до терапії метилпреднізолоном, а від синдрому домінантної атрофії зорового нерва – вираженою тяжкістю перебігу захворювання.

2.1.3.1.2.2. Екстраокулярні прояви синдрому LHON (LHON+)

Крім втрати зору у деяких хворих з LHON відзначаються симптоми ураження нервової системи, як складники важкого фенотипу «LHON +», такі як: атаксія, енцефалопатія, спастична дистонія та периферична нейропатія.

2.1.3.1.3. Лабораторні ознаки синдрому LHON

У хворих із синдромом LHON спостерігається високий рівень вмісту 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в лейкоцитах крові.

2.1.3.1.4. Фундоскопічні ознаки синдрому LHON

У гострій фазі синдрому LHON диск зорового нерва гіперемований, відзначаються ознаки набряку перипапільного шару нервових волокон сітківки, перипапільна телеангіектазія, підвищена судинна звивистість, розвиток атрофії зорового нерва (рис. 81, 82).

У хронічній фазі відзначається блідість диска зорового нерва та нейроретинального пояса по всьому колу диска, витончення перипапільного шару нервових волокон сітківки.

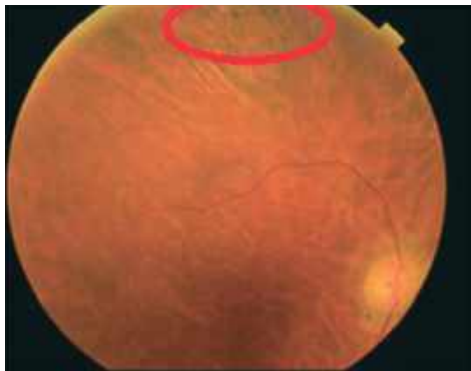


Рис. 81. Фундографія у хворого на синдром LHON
[Sundaramurthy S. та співавт., 2021]

Примітка: зовнішній вигляд диска зорового нерва в гостру фазу синдрому LHON.

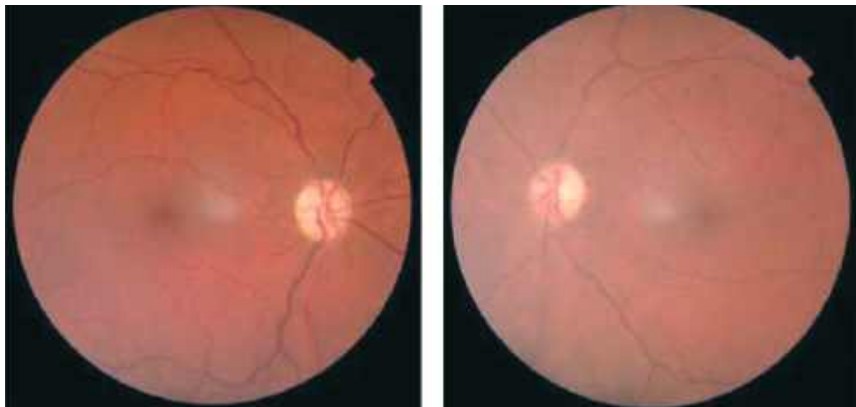


Рис. 82. Двостороння атрофія зорового нерва у хворого на синдром LHON [Sundaramurthy S. та співавт., 2022]

2.1.3.1.5. Критерії діагностики синдрому LHON

Критеріями діагностики синдрому LHON є: двостороннє безболісне підгостре зниження гостроти центрального зору. Остаточний діагноз встановлюється після ідентифікації причинної мутації.

2.1.3.1.6. Терапія хворих на синдром LHON

Нині не розроблено доступної для клінічної практики таргетної терапії хворих на синдром LHON. Як патогенетичну терапію рекомендують призначати мітохондріальні комплекси. При виборі препаратів мітохондріальних комплексів віддають перевагу вінцеринону, елампретиду та KL1333. Ефективність препарату вінцеринону при лікуванні хворих з синдромом LHON перевершує таку ідебенону в 1000 разів, дозволяючи трансформувати необоротну втрату зору в оборотну. Елампретид, обмежуючи генерацію кисневмісних метаболітів, сприяє відновленню пошкоджених нервових клітин сітківки. Препарат KL1333 активує мітохондріальний біогенез.

2.1.3.1.7. Медичні фонди синдрому LHON

Фонд синдрому LHON (LHON; www.lhon.org);

Суспільство LHON (LHON Society, United Kingdom; www.lhonsociety.org);

Міжнародний фонд захворювань зорового нерва (International Foundation for Optic Nerve Disease (IFOND), NY; www.ifond.org);

Національний реєстр мережі генотипування офтальмологічних захворювань (eyeGENE – National Ophthalmic Disease Genotyping Network Registry; <https://eyegene.nih.gov/>);

Об'єднаний фонд мітохондріальних захворювань (United Mitochondrial Disease Foundation; www.umdff.org).

Рекомендована література

1. Chen BS, Yu-Wai-Man P, Newman NJ. Developments in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022 Dec;22(12):881–892. doi: 10.1007/s11910-022-01246-y. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36414808; PMCID: PMC9750907.
2. Cheng HC, Chi SC, Liang CY, Yu JY, Wang AG. Candidate Modifier Genes for the Penetrance of Leber's Hereditary Optic Neuropathy.

- Int J Mol Sci. 2022 Oct 6;23(19):11891. doi: 10.3390/ijms231911891. PMID: 36233195; PMCID: PMC9569928.
3. Davila-Siliez P, Carter M, Milea D, Lee AG. Leber hereditary optic neuropathy: new and emerging therapies. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022 Nov 1;33(6):574–578. doi: 10.1097/ICU.0000000000000891. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36066375.
 4. Hage R, Vignal-Clermont C. Leber Hereditary Optic Neuropathy: Review of Treatment and Management. *Front Neurol*. 2021 May 26;12:651639. doi: 10.3389/fneur.2021.651639. PMID: 34122299; PMCID: PMC8187781.
 5. Hu JL, Hsu CC, Hsiao YJ, Lin YY, Lai WY, Liu YH, Wang CL, Ko YL, Tsai ML, Tseng HC, Chien Y, Yang YP. Leber's hereditary optic neuropathy: Update on the novel genes and therapeutic options. *J Chin Med Assoc*. 2024 Jan 1;87(1):12–16. doi: 10.1097/JCMA.0000000000001031. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38016117.
 6. Kim US, Jurkute N, Yu-Wai-Man P. Leber Hereditary Optic Neuropathy-Light at the End of the Tunnel? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018 Jul-Aug;7(4):242–245. doi: 10.22608/APO.2018293. Epub 2018 Jul 15. PMID: 30008192.
 7. Kirkman MA, Korsten A, Leonhardt M, Dimitriadis K, De Co IF, Klopstock T, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF, Yu-Wai-Man P. Quality of life in patients with leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jul;50(7):3112–5. doi: 10.1167/iovs.08-3166. Epub 2009 Feb 28. PMID: 19255150.
 8. Lam BL. Leber hereditary optic neuropathy gene therapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2024 May 1;35(3):244–251. doi: 10.1097/ICU.0000000000001028. Epub 2023 Dec 20. PMID: 38117686; PMCID: PMC10959684.
 9. Ma Q, Sun Y, Lei K, Luo W. Progress in diagnosis and treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. *J Mol Med (Berl)*. 2024 Jan;102(1):1–10. doi: 10.1007/s00109-023-02389-2. Epub 2023 Nov 20. PMID: 37982904.
 10. Manickam AH, Michael MJ, Ramasamy S. Mitochondrial genetics and therapeutic overview of Leber's hereditary optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2017 Nov;65(11):1087–1092. doi: 10.4103/ijo.IJO_358_17. PMID: 29133631; PMCID: PMC5700573.

11. Newman NJ, Carelli V, Taiel M, Yu-Wai-Man P. Visual Outcomes in Leber Hereditary Optic Neuropathy Patients With the m.11778G>A (MTND4) Mitochondrial DNA Mutation. *J Neuroophthalmol.* 2020 Dec;40(4):547–557. doi: 10.1097/WNO.0000000000001045. PMID: 32969847.
12. Nikoskelainen E. K. Clinical Picture of LHON. *Clin Neurosci.* 1994;2:115–20.
13. Savini G, Barboni P, Valentino ML, Montagna P, Cortelli P, De Negri AM, Sadun F, Bianchi S, Longanesi L, Zanini M, Carelli V. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in unaffected carriers with Leber's hereditary optic neuropathy mutations. *Ophthalmology.* 2005 Jan;112(1):127–31. doi: 10.1016/j.optha.2004.09.033. PMID: 15629832.
14. Shemesh A, Sood G, Blair K, Margolin E. Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON). 2024 Mar 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29494105.
15. Stramkauskaitė A, Povilaitytė I, Glebauskienė B, Liutkevičienė R. Clinical Overview of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Acta Med Litu.* 2022;29(1):9–18. doi: 10.15388/Amed.2022.29.1.19. Epub 2022 Jun 29. PMID: 36061944; PMCID: PMC9428633.
16. Sundaramurthy S, SelvaKumar A, Ching J, Dharani V, Sarangapani S, Yu-Wai-Man P. Leber hereditary optic neuropathy-new insights and old challenges. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021 Sep;259(9):2461–2472. doi: 10.1007/s00417-020-04993-1. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185731.
17. Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Leber Hereditary Optic Neuropathy. 2000 Oct 26 [updated 2021 Mar 11]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301353.
18. Zuccarelli M, Vella-Szjij J, Serracino-Inglott A, Borg JJ. Treatment of Leber's hereditary optic neuropathy: An overview of recent developments. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Nov;30(6):1220–1227. doi: 10.1177/1120672120936592. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32552047.

2.1.3.2. Мітохондріальна несиндромальна нейросенсорна приглухуватість з чутливістю до дії аміноглікозидів

Мітохондріальна несиндромальна нейросенсорна приглухуватість із чутливістю до дії аміноглікозидів – це ПМЦ, яка зумовлена мутаціями гена 12S РНК і клінічно проявляється розвитком нейросенсорної глухоти після введення аміноглікозидів.

Частота виявлення синдрому мітохондріальної несиндромальної сенсоневральної приглухуватості з чутливістю до дії аміноглікозидів становить 0,19–0,5 % у загальній людській популяції.

2.1.3.2.1. Етіологія синдрому мітохондріальної несиндромальної нейросенсорної приглухуватості з чутливістю до дії аміноглікозидів

В основі синдрому лежать мутації m.1494C>T та m.1555A>G гена *MT-RNR1* мтДНК. Серед китайського населення підвищена чутливість до дії аміноглікозидів також спостерігається при мутації m.7444G >A гена *MT-CO1*. Необхідно зазначити, що дітям, матері яких є носіями патогенних варіантів m.1555A>G або m.1494C>T гена *MT-RNR1*, протипоказано призначення аміноглікозидів.

2.1.3.2.2. Клінічні прояви синдрому мітохондріальної несиндромальної нейросенсорної приглухуватості з чутливістю до дії аміноглікозидів

Синдром проявляється виникненням двосторонньої нейросенсорної приглухуватості від важкої до глибокого ступеня тяжкості через кілька днів або тижнів після, навіть одноразового, введення антибіотиків групи аміноглікозидів: гентаміцину, тобраміцину, амікацину, канаміцину, стрептоміцину, сізомицину. Втрата гостроти слуху має необоротний, але не прогресуючий характер. На відміну від приглухуватості, обумовленої ототоксичною дією аміноглікозидів, виникнення нейросенсорної глухоти у хворих із синдромом мітохондріальної несиндромальної нейросенсорної

приглухуватості з чутливістю до дії аміноглікозидів не залежить від обсягу введеної дози та рівня концентрації аміноглікозидів у сироватці крові хворого. Для ідентифікації мутації m.1555A>G гена *MT-RNR1* запропоновано швидкий тест, який використовується на місці надання медичної допомоги (point-of-care test – POCT). В основі POCT лежить платформа *Genedrive MT-RNR1-ID*, призначена для виконання петльової іізотермічної ампліфікації з подальшим аналізом розплаву на основі гібридизаційного флуоресцентного зонда для забезпечення дискримінації алелей.

2.1.3.2.3. Терапія хворих із синдромом мітохондріальної несиндромальної нейросенсорної приглухуватості з чутливістю до дії аміноглікозидів

На сьогодні не існує таргетної терапії хворих на синдром мітохондріальної несиндромальної нейросенсорної приглухуватості з підвищеною чутливістю до дії аміноглікозидів.

2.1.3.2.4. Медичні фонди синдрому мітохондріальної несиндромальної нейросенсорної приглухуватості з чутливістю до дії аміноглікозидів

Американська асоціація мовлення, мови і слуху (American Speech-Language-Hearing Association (ASHA), www.asha.org);

Асоціація Олександра Грема Белла для глухих і слабочуючих (Alexander Graham Bell Association for the Deaf and Hard of Hearing; www.agbell.org/);

Національна асоціація глухих (National Association of the Deaf, www.nad.org);

Центр вивчення мови на слух і розмовної мови, Американське суспільство глухих дітей (Listening and Spoken Language Knowledge Center, American Society for Deaf Children; www.deafchildren.org).

Рекомендована література

- Bardien S, Human H, Harris T, Hefke G, Veikondis R, Schaaf HS, van der Merwe L, Greinwald JH, Fagan J, de Jong G. A rapid method for detection of five known mutations associated with aminoglycoside-induced deafness. *BMC Med Genet.* 2009 Jan 13;10:2. doi: 10.1186/1471-2350-10-2. PMID: 19144107; PMCID: PMC2630920.
- Bitner-Glindzicz M, Pembrey M, Duncan A, Heron J, Ring SM, Hall A, Rahman S. Prevalence of mitochondrial 1555A→G mutation in European children. *N Engl J Med.* 2009 Feb 5;360(6):640–2. doi: 10.1056/NEJMc0806396. PMID: 19196684.
- Ding Y, Teng Y, Guo Q, Leng J. Mitochondrial tRNAGln 4394C>T Mutation May Contribute to the Clinical Expression of 1555A>G-Induced Deafness. *Genes (Basel).* 2022 Oct 5;13(10):1794. doi: 10.3390/genes13101794. PMID: 36292680; PMCID: PMC9602358.
- Fan W, Zhu Y, Tang X, Xue L. Noninvasive Test for Mitochondrial DNA A1555G Mutation Associated with Deafness. *Clin Lab.* 2017 Jan 1;63(1):127–131. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160709. PMID: 28164482.
- Finsterer J. Variant m.1555A>G in MT-RNR1 causes hearing loss and multiorgan mitochondrial disorder. *Medicine (Baltimore).* 2020 Feb;99(6): e18488. doi: 10.1097/MD.00000000000018488. PMID: 32028386; PMCID: PMC7015579.
- May ML, Osowicki J, Gaafar D, Suthers G. Using a bedside test to detect genetic susceptibility to aminoglycoside-induced hearing loss: Has the future arrived? *J Paediatr Child Health.* 2023 Jan;59(1):9–11. doi: 10.1111/jpc.16302. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36465032; PMCID: PMC10107546.
- Usami SI, Nishio SY. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, Mitochondrial. 2004 Oct 22 [updated 2018 Jun 14]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301595.

2.1.4. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ПОДИНОКИХ МУТАЦІЙ ГЕНІВ мтДНК

Нині ідентифіковано понад 250 різних мутацій мтДНК, причому у 95 з яких підтверджено патогенний статус. Частота виявлення патогенних варіантів досягає 1 на 200 живонароджених дітей. Мутації генів мтДНК можуть супроводжуватися різноманітними фенотипами мітохондріальних захворювань. Особливості клінічних проявів, асоційованих з мутаціями генів мтДНК, наведено у табл. 43.

Таблиця 43

Поодинокі мутації генів мтДНК та коротка характеристика клінічних проявів

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Мутації генів дихального ланцюга		
ГЕНИ КОМПЛЕКСУ I		
<i>Дефект мітохондріально кодованої НАДН-дегідрогенази 1</i>		
MT-ND1	m.3376G>A, m.3337G>A, m.3634A>G, m.3460G>A, m.3472T>C, m.3635G>A, m.3685T>C, m.3697G>A, m.3700G>A, m.3733G>A, m.3890G>A, m.3902_3908ACCTTGcinv, m.4171A>G	Синдром LHON
	m.3388 C >A	Діарея
	Met31Val	Хвороби Альцгеймера та Паркінсона
	m.3685T>C	Синдроми MELAS, LHON
	m.3796A>G	Дистонія
	m.3685T>C, m.3796A>G	Синдром Лея
	m.3946G>A, m.3949T>C	Синдром MELAS
<i>Дефект мітохондріально кодованої НАДН-дегідрогенази 3</i>		
MT-ND3	m.10158T>C, m.10191T>C, m.10254 G>A	Синдром Лея
	m.10197G>A	Синдром Лея, LHON
	m.10237T>C	Синдром LHON
<i>Дефект мітохондріально кодованої НАДН-дегідрогенази 4</i>		
MT-ND4	m.10663T>C, m.11253T>C, m.11696G>A, m.11778G>A	Синдром LHON

Продовження табл. 43

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
MT-ND4	m.11777C>A, m.11984T>C	Синдром Лея
Дефект мітохондріально кодованої НАДН-4L-дегідрогенази		
MT-ND4L	m.14484T>C	Сімейний колоректальний рак
	m.10663T>C	Синдром LHON
Дефект мітохондріально кодованої НАДН-дегідрогенази 5		
MT-ND5	m.12706T>C, m.13514A>G	Синдром Лея
	m.12770A>G	Синдром MELAS
	m.12848T>C, m.13051G>A, m.13379A>C, m.13637A>G	Синдром LHON
	m.13042G>A, m.13094T>C	Синдроми Лея, MELAS
	m.12770G>A	Синдроми Лея, LHON, MELAS
	m.13084A>T, m.13513G>A	Синдроми Лея, MELAS
Дефект мітохондріально кодованої НАДН-дегідрогенази 6		
MT-ND6	m.14597A>G, m.14568C>T, m.14498T>C, m.14495A>G, m.14484T>C, m.14482C>A, m.14459G>A, m.14279G>A	Синдром LHON
	m.14487T>C	Синдром Лея
	m.14459G>A	Енцефаломіопатія, лактата-цидоз
	m.14453I>A	Синдроми Лея, LHON
ГЕНИ КОМПЛЕКСУ III		
Дефект мітохондріально кодованого цитохрому b		
MT-CYB	m.14757T>C, m.15024G>A, m.15482T>C	Кардіоміопатія
	m.14831G>A, m.15812G>A	Синдром LHON
	m.14849T>C	Непереносимість фізичних вправ, кардіоміопатія та септооптична диспласія
	m.15319_15327delCCTAGCAAC	Кетотична гіпоглікемія та лактатацидоз
	m.15579A>G	Міопатія
ГЕНИ КОМПЛЕКСУ IV		
Дефект мітохондріально кодованої цитохром c оксидази 1		
MT-CO1	m.6579G>A	Синдром Лея у дорослих
MT-CO1	m.7445A>G	Несиндромальна нейросенсорна приглухуватість

Продовження табл. 43

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект мітохондріально кодованої цитохром с оксидази 2		
MT-CO2	m.5521G > A	Міопатія та кардіоміопатія, успадкована по материнській лінії
Дефект мітохондріально кодованої цитохром с оксидази 3		
MT-CO3	m.9553G>A	Синдром MELAS
ГЕНИ КОМПЛЕКСУ V		
Дефект мітохондріально кодованої АТФ-синтази 8		
MT-ATP8	m.8381A>G	Синдроми MIDD, LVHT
	m.8393C>T	Епілепсія з псевдоатрофією головного мозку
	m.8403T>C	Епізодична слабкість
	m.8411A>G	Неврологічний розлад зі сніпотою
	m.8463A>G, m.8510A>G, m.8519G>A	Шизофренія
	m.8472C>T	Аутизм
	m.8481C>T	Тетрада Фалло
	m.8502A>T	Синдром MTLE-HS
Дефект мітохондріально кодованої АТФ-синтази 6		
MT-ATP6	m.8528T>C	Інфантильна кардіоміопатія
	m.8529G>A	Апікальна гіпертрофічна кардіоміопатія та нейропатія
	m.8558C>T, m.9058A>G	Синдром LVHT
	m.8561C>G	Атаксія, нейропатія, цукровий діабет
	m.8527A>G	Нервово-м'язовий розлад
	m.8597T>C, m.9176T>G, m.9191T>C	Синдром MILS
	m.8611insC	Атаксія, енцефалопатія
	m.8618insT, m.8839G>C, m.8989G>C, m.9032T>C, m.9127delAT	Синдром NARP
	m.8668T>C, m.9011C>T, m.9016A>G, m.9101T>C, m.9139G>A	Синдром LHON
	m.8684C>T	Асоційована з аутизмом недостатність яєчників, синдром LHON
MT-ATP6	m.8697G>A, m.8701A>G, m.8836A>G	Синдром LHON, асоційований з аутизмом

Продовження табл. 43

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
MT-ATP6	m.8719G>A	Підозра на міопатію
	m.8723G>A, m.8794C>T, m.8843T>C, m.8902G>A, m.8945T>C, m.9055G>A, m.9160T>C, m.9071C>T	Шизофренія
	m.8851T>C	Синдром FBSN
	m.8890A>G	Метаболічний синдром
	m.8932C>T	Нервово-м'язовий розлад
	m.8950G>A	Синдром LHON у поєднанні з дистонією
	m.8969G>A	MLASA, нефропатія
	m.8993T>G, m.8993T>C	Синдроми NARP, MILS
	m.9025G>A	MILS-подібний синдром, синдром NARP
	m.9029A>G	LHON-подібний синдром
	m.9035T>C	Синдром SCA
	m.9094C>T	Недостатність яєчників
	m.9134A>G	Метаболічний синдром з кардіоміопатією
	m.9176T>C	Періодичні паралічі, синдроми MILS, CMT, HSP
	m.9155A>G	Синдром Лея
	m.9185T>C	Періодичні паралічі, атаксія, синдроми MILS, CMT, MNS, SCA
	m.9205_9206delTA	Енцефалопатія, судоми, лактатацидоз
МУТАЦІЇ ГЕНІВ РНК МІТОРИБОСОМИ		
12S pPHK (MTRNR1)	m.669T>C, m.735A>G, m.745A>G, m.792C>T, m.801A>G, m.827A>G, m.839A>G, m.856A>G, m.961T>G, m.961T>C, m.961delT+C(n) 990T>C, m.1005T>C, m.1027A>G, m.1095T>C, m.1116A>G, m.1192C>T, m.1192C>A, m.1291T>C, m.1310C>T, m.1331A>G, m.1374A>G, m.1452A>C, m.1494C>T, m.1517A>C, m.1537C>T, m.1555A>G	Несиндромна приглухуватість, індукована аміноглікозидами
16S pPHK (MTRNR2)	m.3090G>A	Мітохондріальна міопатія

Продовження табл. 43

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
16S рРНК (MTRNR2)	m.2336T>C	Гіпертрофічна кардіоміопатія
	m.2352C>T, m.2361A>G, m.2755G>A	Гіпертрофічна кардіоміопатія
	m.2639G>A	Первинна відкритокутова глаукома
	m.2648T>C, m.2835C>T	Синдром Ретта (Rettsyndrome)
	m.3090G>A	Мітохондріальна енцефаломіопатія
	m.3093C>G	Синдром MELAS
МУТАЦІЇ ГЕНІВ ТРАНСПОРТНИХ РНК		
Дефект мітохондріальної тРНК аланіну		
MT-TA	m.5628T>C	Синдром CPEO
	m.5650G>A	Міотонічна дистрофія, подібна до міопатії
Дефект мітохондріальної тРНК аспарагіну		
MT-TN	m.5692T>C, m.5698G>A, m.5703G>G	Синдром CPEO
	m.5690A>G	Енцефаломіопатія
	m.5728T>C	Ювенільна міопатія, енцефалопатія, лактатацидоз
Дефект мітохондріальної тРНК валіну		
MT-TV	m.1606G>A	Атаксія, судоми, погіршення психічного стану, міопатія та втрата слуху
	m.1616A>G	Синдром MELAS та кардіоміопатія
	m.1624C>T	Синдром Лея
	m.1630A>G	Синдром MNGIE
	m.1642G>A	Синдром MELAS
	m.1643A>G	Летальна інфантильна мітохондріальна хвороба
	m.1644G>A	Синдроми Лея з початком у дорослому віці; MELAS та гіпертрофічна кардіоміопатія
	m.1644C>T	Синдром Лея у дорослих

Продовження табл. 43

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
MT-TV	m.1658T>C	Синдром CPEO
	m.1659T>C	Труднощі в навчанні, гемі-плегія, рухові розлади
Дефект мітохондріальної тРНК гістидину		
MT-TH	m.12147G>A	Overlap синдром MERRF/MELAS
	m.12192G>A	Синдром LHON, приглухуватість та кардіоміопатія
	m.12201T>C	Мітохондріальна несиндромальна сенсоневральна приглухуватість
Дефект мітохондріальної тРНК глютаміну		
MT-TQ	m.4332G>A	Синдром MELAS
Дефект мітохондріальної тРНК гліцину		
MT-TG	m.9997T>C	Гіпертрофічна кардіоміопатія
	m.10010T>C	Непереносимість фізичних вправ
Дефект мітохондріальної тРНК глютамінової кислоти		
MT-T E	m.14674T>C	Мітохондріальна міопатія з оборотним дефіцитом цитохром с-оксидази
	m.14709T>C	Мітохондріальна міопатія з цукровим діабетом
	m.14710G>A	Ювенільна міопатія, енцефалопатія, лактацидоз та інсультподібні епізоди
Дефект мітохондріальної тРНК ізолейцину		
MT-TI	m.4298G>A	Мітохондріальна міопатія
	m.4300A>G	Первинна сімейна гіпертрофічна кардіоміопатія
	m.4308G>A	Синдром CPEO
Дефект мітохондріальної тРНК лізину		
MT-TK	m.8306T>C	Спорадична міопатія, міоклонус, лейкоенцефалопатія, нейросенсорна глухота, гіпертрофічна кардіоміопатія та резистентність до інсуліну

Продовження табл. 43

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
MT-TK	m.8313G>A	Тяжка форма міопатії, периферичної нейропатії та остеопорозу із затримкою розвитку довжини тіла
	m.8316T>C, m.8296A>G	Синдром MELAS
	m.8340G>A, m.8342G>A	Синдром CPEO
	m.8344 A >G, m.8356 T>C	Синдром MERRF
	m.8363G>A	Синдром Лея, MERRF-подібний синдром, кардіо-міопатія
Дефект мітохондріальної тРНК лейцину 1		
MT-TL1	m.3243 A >G, m.3244 G >A, m.3250 T >C, m.3252 A >G, m.3256 C >T, m.3260 A >G, m.3271 T >C, m. _____ .3271 delT, m.3291 T >C _	Синдром MELAS
	m.3243A>G, m.3249G>A	Синдром Кернса–Сейра
	m.3258T>C, m.3280A>G, m.3302A>G	Мітохондріальна міопатія
	m.3260A>G, m.3303C>T	Материнська міопатія та кардіоміопатія
	m.4277T>C	Гіпертрофічна кардіоміопатія, порушення слуху
	m.4274T>C, m.4285T>C, m.4298G>A, m.4309G>A	Синдром CPEO
	m.4317A>G	Фатальна інфантильна кардіоміопатія
Дефект мітохондріальної тРНК лейцину 2		
MT-TL2	m.12294G>A, m.12308A>G, m.12311T>C, m.12325G>A	Синдром CPEO
	m.12276G>A	Ювенільна міопатія, енцефалопатія, лактацидоз та інсультподібні епізоди
	m.12297T>C	Кардіоміопатія та фіброектоз ендокарда
	m.12315G>A	Мітохондріальна енцефаломіопатія
	m.12316G>A	Мітохондріальна міопатія та порушення дихання
Дефект мітохондріальної тРНК метіоніну		
MT-TM	m.4450G>A	Синдром MELAS

Продовження табл. 43

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект мітохондріальної тРНК проліну		
MT-TP	m.15990C>T	Прогресуюча зовнішня офтальмоплегія
	m.15975T>C	Мітохондріальна міопатія
Дефект мітохондріальної тРНК серину 1		
MT-TS1	m.7471_7472insC	Зниження слуху, атаксія, дизартрія і зрідка периферична сенсорна нейропатія та фокальний міоклонус. Нейросенсорна приглухуватість, міоклонічна епілепсія, атаксія
	m.7444G>A	Глухота, індукована аміноглікозидами, несиндромальна приглухуватість
	m.7451A>T, m.7458G>A, m.7486G>A, m.7506G>A	Синдром CPEO
	m.7453G>A	Фатальний неонатальний лактацидоз
	m.7471del	Артеріальна гіпертензія, успадкована по материнській лінії
	m.7495A>G	Затримка розвитку, епілепсія та кардіоміопатія
	m.7497G>A	Мітохондріальна міопатія / непереносимість фізичних вправ
	m.7471_7472insC	Втрата слуху, атаксія, дизартрія та іноді периферична сенсорна нейропатія та фокальний міоклонус
	m.7497G>A	Тяжка прогресуюча міопатія, м'язова слабкість та підвищена непереносимість фізичних вправ
	m.7474A>G, m.7492C>T, m.7496T>C, m.7510T>C, m.7511T>C, m.7505T>C, m.7510T>C, m.7511T>C	Мітохондріальна несиндромальна нейросенсорна приглухуватість
	m.7512T>C	Overlap синдром MERRF/MELAS

Закінчення табл. 43

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект мітохондріальної тРНК серину 2		
MT-TS2	m.12207G>A	Спадкова глухота, епілепсія, розумова відсталість та цукровий діабет по материнській лінії
	m.12258C>A	Синдром пігментного ретиніту та глухоти
Дефект мітохондріальної тРНК треоніну		
MT-TT	m.15924G>A	Дилатаційна кардіоміопатія
Дефект мітохондріальної тРНК триптофану		
MT-TW	m.5521G>A	Вроджена мітохондріальна міопатія
	m.5537_5538insT	Синдром Лея
Дефект мітохондріальної тРНК фенілаланіну		
MT-TF	m.583G>A	Синдром MELAS
	m.5 9 3T>C	Кардіоміопатія, оптична нейропатія та когнітивна недостатність
	m.611G>A	Синдром MERRF
	m.616T>C	Мітохондріальні каналцево-інтерстиціальні захворювання нирок
Дефект мітохондріальної тРНК цистеїну		
MT-TC	m.5814A>G	MELAS-подібний синдром

Примітка: **CMTD** (Charcot–Marie–Tooth disease) – хвороба Шарко–Марі–Тута; **CPEO** (chronic progressive external ophthalmoplegia) – хронічна прогресивна зовнішня офтальмоплегія; **FBSN** (familial bilateral striatal necrosis) – сімейний двосторонній некроз смугастого тіла переднього мозку; **HSP** (hereditary spastic paraplegia) – спадкова спастична паралепсія; **LHON** (Leber hereditary optic neuropathy) – спадкова оптична нейропатія Лебера; **LVHT** (left ventricular hypertrabeculation syndrome) – синдром гіпертрабекуляції лівого шлуночка; **MIDD** (maternally inherited diabetes and deafness) – синдром діабету та глухоти; успадковий по материнській лінії; **MILS** (maternally inherited Leigh syndrome) – синдром Лея; спадковий по материнській лінії; **MNS** (motor neuron syndrome) – хвороба рухового нерва; **MTLE-HS** (mesial temporal lobe epilepsies with hippocampal sclerosis) – мезіальна скронева епілепсія зі склерозом гіпокампа; **NARP** (neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa) – синдром нейропатії, атаксії та пігментного ретиніту; **SCA** (spinocerebellar ataxia) – спіноцеребелярна атаксія.

2.2. ПЕРВИННІ МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЦИТОПАТІЇ, ЗУМОВЛЕНІ МУТАЦІЯМИ ГЕНІВ ЯДЕРНОЇ ДНК

Наразі ідентифіковано понад 300 генів ядерної ДНК, мутації яких асоційовані з ПМЦ. Гени ядерної ДНК, асоційовані з ПМЦ, згідно з їх функціональним профілем, розділені на кілька кластерів: 1) гени структурних субодиниць комплексів I–IV і АТФ-синтазного комплексу F_1F_0 ; 2) гени факторів складання комплексів I–IV та комплексу АТФ-синтази F_1F_0 ; 3) гени факторів, що беруть участь у реплікації, експресії та підтримують стабільність мтДНК; 4) гени факторів, пов'язаних з мітохондріальним біогенезом; 5) гени факторів, що беруть участь у діленні та апоптозі клітин; 6) гени факторів, що беруть участь у біосинтезі та метаболізмі кофакторів; 7) гени факторів, що беруть участь у біосинтезі та метаболізмі ліпідів мітохондріальних мембран. Первинні мітохондріальні цитопатії класифіковані по групах з урахуванням основного механізму, який ініціює патогенез захворювання (табл. 44).

Таблиця 44

Групи мітохондріальних хвороб, обумовлених порушеннями генів ядерної ДНК [Rahman S., 2020, з доповненнями]

Основний патогенетичний механізм	Причинно-значущі гени	Тип наслідування
Захворювання, зумовлені порушенням функціонування компонентів комплексів ІМДЛ		
Порушення функціонування компонентів комплексу I	<i>NDUFA1</i>	Хзч
	<i>ACAD9, ECSIT, FOXRED1, NDUFA2, NDUFA6, NDUFA9, NDUFA10, NDUFA11, NDUFA12, NDUFA13, NDUFB3, NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, NDUFAF7, NDUFAF8, NDUFB10, NDUFB11, NDUFB8, NDUFB9, NDUF51, NDUF52, NDUF53, NDUF54, NDUF56, NDUF57, NDUF58, NDUFV1, NDUFV2, NUBPL, TIMMDC1, TMEM126B</i>	АР

Продовження табл. 44

Основний патогенетичний механізм	Причинно-значущі гени	Тип наслідування
Порушення функціонування компонентів комплексу II	<i>SDHA, SDHAF1</i>	AP
	<i>SDHB</i>	АД, AP
	<i>SDHC, SDHD, SDHAF2</i>	АД
Порушення функціонування компонентів комплексу III	<i>CYC 1, BCS1L, UQCQ 2, UQCQ 3, UQCRB, UQCRC 2, UQCRFS 1, UQCQRQ</i>	AP
Порушення функціонування компонентів комплексу IV	<i>COX7B</i>	Хзч
	<i>GEP89, COA3, COA5, COA6, COA7, COX10, COX14, COX15, COX20, COX4I1, COX4I2, COX5A, COX6A1, COX6A2, COX6B1, COX8A, FASTKD2, NDUFA4, PET102</i>	AP
Порушення функціонування компонентів комплексу V	<i>ATP5F1A, ATP5F1D, ATP5F1E, ATP5MD, ATPAF2, TMEM70</i>	AP
Захворювання, зумовлені порушенням збирання МДЛ		
	<i>OXA1L</i>	AP
Захворювання, зумовлені порушенням мітохондріальної динаміки		
Порушення злиття та ділення	<i>OPA 1, MFN 2, DNM 1 L, MFF, TP 53</i>	АД, AP
Порушення мітофагії	<i>Гени рецепторів зовнішньої мембрани мітохондрій та механізмів аутофагії</i>	
Захворювання, зумовлені порушенням підтримки стабільності та реплікації мтДНК		
Порушення підтримки нуклеотидного пулу	<i>RRM2B</i>	АД, AP
	<i>DGUOK, TK2, MPV17, TYMP, ABAT, SAMHD1, SUCLA2, SUCLG2, POLG</i>	AP
Порушення реплікації	<i>POLG, POLG2, TWNK, DNA2</i>	AP, АД
	<i>SSBP1</i>	АД
	<i>MGME1, RNASEH1, TOP3A, FBXL4</i>	AP
Захворювання, зумовлені порушенням транскрипції мітохондріальних генів		
Порушення процесингу та модифікації транскриптів	<i>ELAC 2, GTPBP 3, MTFMT, MTO 1, MTPAP, NSUN 3, PDE 12, PNPT 1, POLRMT, PUS 1, TFAM, THG 1 L, TRIT 1, TRMT 10 C, TRMT 5, TRMU, TRNT</i>	AP
Захворювання, зумовлені порушенням трансляції мітохондріальних генів		
Порушення генерації мітохондріальних аміноацил-tРНК-синтез	<i>AAPS2, CAPS2, DAPS2, EAPS2, FAPS2, GATB, GATC, GAPS, HAPS2, IAPS2, KAPS, LAPS2, MAPS2, NAPS2, PAPS2, QRSL1, RAPS2, SAPS2, TAPS2, VAPS2, WAPS2, YAPS2</i>	AP
	<i>HSD17B10</i>	Хзч
	<i>GARS2, KARS1</i>	АД

Продовження табл. 44

Основний патогенетичний механізм	Причинно-значущі гени	Тип наслідування
Порушення функціонування субодиниць міторибосом, факторів збирання, рециклінгу, ініціації трансляції; елонгації та термінації	<i>ERAL1, GFM1, GFM2, GUF1, LRPPRC, MRM2, MRPL12, MRPL3, MRPL44, MRPS14, MRPS16, MRPS2, MRPS22, MRPS23, MRPS25, MRPS28, MRPS34, MRPS7, PTC3 (PTCD3), RMND1, TACO1, TSFM, TUFM</i>	AP
Захворювання, зумовлені порушенням механізмів імпорту білка		
	<i>WWTR1, TIMM8A</i>	Хзч
	<i>AGK, CHKB, DNAJC19, GFER, TOMM70, TIMM50, PAM16, PMPCA, PMPCB, TIMM22, TIMM50, TIMMDC1</i>	AP
Порушення контролю якості мітохондріальних протеїнів		
	<i>CLPX, HSPE1</i>	АД
	<i>AFG3L2, ATAD3A, HSPA9, HSPD1, HTRA2, SPG7</i>	АД, AP
	<i>CLPB, CLPP, LONP 1, MIPEP, PINK 1, PITRM 1, PMPCA, PMPCB, PRKN, SACS, TRAP 1, XPNPEP 3, YME 1 L</i>	AP
Захворювання, зумовлені порушенням синтезу ліпідів мембран мітохондрій		
Порушення фосфоліпідного метаболізму мембран мітохондрій	<i>WWTR1</i>	Хзч
	<i>AGK, CHKB, DNAJC19, GFER, PLA2G6, SERAC1</i>	AP
Порушення транспорту солютабних речовин	<i>SLC25A11, SLC25A24</i>	АД
	<i>SLC25A4</i>	АД, AP
	<i>GOT2, MICU1, MICU2, SLC25A1, SLC25A10, SLC25A12, SLC25A13, SLC25A15, SLC25A19, SLC25A20, SLC25A21, SLC25A22, SLC25A26, SLC25A3, SLC25A46</i>	AP
Порушення функціонування комплексу MICOS	<i>CHCHD10, CHCHD2</i>	АД
	<i>MICOS13</i>	AP
Порушення комунікації ендоплазматичного ретикулуму та мітохондрій	<i>EMC1</i>	AP
Збільшення токсичності	<i>ECHS1, ETHE1, HIBCH, SQOR</i>	AP
Захворювання, зумовлені порушенням антиоксидантного захисту		
	<i>TXN2, TXNIP</i>	AP
Захворювання, зумовлені іншими порушеннями енергетичного метаболізму		
Порушення циклу трикарбоксилічних кислот	<i>IDH2, DLST</i>	АД

Продовження табл. 44

Основний патогенетичний механізм	Причинно-значущі гени	Тип наслідування
	<i>FH</i>	АД, АР
	<i>ACO2, IDH3A, IDH3B, MDH2, OGDH, SUCLA2, SUCLG1</i>	АР
Порушення піруватного метаболізму	<i>PDHA1</i>	Хзч
	<i>DLAT, DLD, MPC 1, PC, PDHB, PDHX, PDK 3, PDP 1, PDPR</i>	АР
Порушення метаболізму жирних кислот	<i>CRAT, ETFA, ETFB, ETFDH, FA2H, PYCR1</i>	АР
Захворювання, зумовлені порушеннями ділення та апоптозу клітин		
Порушення репарації ДНК	<i>APTX, XRCC4</i>	АР
Порушення регуляції апоптозу клітин	<i>AIFM1</i>	Хзч
	<i>DIABLO</i>	АД
	<i>APOPT1, PTRH2</i>	АР
Захворювання, зумовлені порушеннями метаболізму вітамінів та кофакторів		
Порушення біосинтезу коензиму Q10	<i>COQ2, COQ4, COQ5, COQ6, COQ7, COQ8A, COQ8B, COQ9, PDSS1, PDSS2</i>	АР
Порушення метаболізму коензиму А	<i>COASY, PANK2, PPCS</i>	АР
Порушення біосинтезу ліпоєвої кислоти	<i>BOLA3, GLRX5, IBA57, LIAS, LIPT1, LIPT2, MECR</i>	АР
Порушення біосинтезу цитохрому	<i>CYCS</i>	АД
Порушення метаболізму біотину	<i>BTD, HLCS</i>	АР
Порушення метаболізму та транспорту тіаміну	<i>SLC19A2, SLC19A3, TPK1</i>	АР
Порушення метаболізму та транспорту рибофлавіну	<i>SLC52A1</i>	АД
	<i>FLAD1, SLC52A2, SLC52A3,</i>	АР
Порушення метаболізму нікотинаміду	<i>NMNAT1, NADK2, NAXD, NAXE, NNT</i>	АР
Захворювання, зумовлені порушеннями метаболізму металів		
Порушення метаболізму кальцію	<i>WFS1</i>	АД, АР
	<i>ANO10, MICOS13, CISD2, CYP24A1</i>	АР
Порушення обміну заліза	<i>ABCB7</i>	Хзч
	<i>FDX 2, FDXR, FXN, ISCA 1, ISCA 2, ISCU, LYRM 4, NFS 1, NFU 1</i>	АР

Закінчення табл. 44

Основний патогенетичний механізм	Причинно-значущі гени	Тип наслідування
Порушення біосинтезу гему	ALAS2	ХЗЧ
	ABCB6	АД
	SFXN4	АР
Порушення метаболізму міді, марганцю	SLC33A1	АД, АР
	CCS, SLC39A8	АР
Порушення метаболізму селену	SECISBP2, SEPSECS	АР
Захворювання, зумовлені порушеннями різних генів з невідомими функціями		
	PNPLA4	ХЗЧ
	CTBP1, FGF12, KIF5A, STXBP1	АД
	ALDH18A1, C19ORF12, DCC, DIAPH1, OPA3	АД/АР
	C1QBP, CA5A, PNPLA8, POP1, PPA2, ROBO3, RTN4IP1, SPATA5, SPAPT, TANGO2, TMEM126A, TMEM65	АР

2.2.1. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ МУТАЦІЯМИ ГЕНІВ СТРУКТУРНИХ СУБОДИНИЦЬ І ФАКТОРІВ ЗБИРАННЯ КОМПЛЕКСІВ

2.2.1.1. Мітохондріальні захворювання, обумовлені мутаціями структурних генів субодиноць і факторів збірки комплексу І

На частку ПМЦ, обумовлених мутаціями генів ядерної ДНК, що кодують структурні субодиноць НАДН: убіхіноноксидоредуктази (НАДН-дегідрогенази) і фактори збирання комплексу І, припадає близько 30 % у структурі ПМЦ, пов'язаних з порушеннями енергетичного обміну.

2.2.1.1.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних із первинними порушеннями функціонування комплексу І

Майже всі захворювання цієї групи характеризуються ураженням нервової системи. Перші ознаки захворювань зазвичай

проявляються в неонатальному періоді або періоді раннього дитинства симптомами ураження нервової системи, як правило, у вигляді некротизуючої енцефаломієлопатії (синдрому Лея), лейкоенцефалопатії. У більшості хворих із дефіцитом активності комплексу I відзначається затримка психомоторного розвитку або регрес набутих навичок у поєднанні з екстрапірамідною, стовбуровою дисфункцією та лактатацидозом. Порухення функціонування комплексу I можуть супроводжуватися розвитком фатального інфантильного лактатацидозу та гіпертрофічної кардіоміопатії. У клітинах скелетних м'язів та фібробластах шкіри у хворих із первинними порушеннями функціонування комплексу I відзначається дефіцит НАДН-убіхіноноксидоредуктази. Незважаючи на однаковий механізм патогенезу, захворювання цієї групи характеризуються дуже різноманітним фенотипом. Так, для ПМЦ, викликаних мутацією генів *NDUFA2*, *NDUFB10*, *NDUFA11*, *NDUFB11*, *ACAD9*, характерна кардіоміопатія; для синдромів, асоційованих з генами *NDUFB11*, *ACAD9*, – патогномонічна міопатія; для синдрому, асоційованого з геном *NDUFA2*, – симптоматична гепатомегалія; для синдрому, асоційованого з геном *NDUFB11*, – специфічний мікрофтальм з лінійними дефектами шкіри (табл. 45).

Таблиця 45

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, обумовлених мутаціями генів структурних субодиниць та факторів складання комплексу I

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект НАДН: убіхіноноксидоредуктази		
<i>NDUFA1</i>	c.94G>C, c.111G>C	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 12 (mitochondrial complex I deficiency nuclear tipe 12-MC1DN12). Мітохондріальна міоенцефалопатія (затримка психомоторного розвитку, м'язова гіпотонія, атаксія, ністагм, хореоатетоз, судоми, МРТ-ознаки двостороннього ураження головного мозку)
	c.22G>C, c.55C>T,	Фенотип, подібний до синдрому Лея

Продовження табл. 45

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
<i>NDUFA1</i>	c.251G>C	Міоклонічна епілепсія
<i>NDUFA2</i>	c.170A>C, c.225del, c.134A>C	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 13 (MC1DN13). Мітохондріальна лейкоенцефалопатія (затримка та регрес психомоторного розвитку, м'язовість, спастичний тетрапарез, м'язова гіпотонія, мозочкова атаксія, MPT-ознаки двостороннього ураження головного мозку, гепатомегалія, гіпокетотична гіпоглікемія та гіперамоніємія)
	c.208 + 5 G>A	Фенотип синдрому Лея, гіпертрофічна кардіоміопатія
<i>NDUFA6</i>	c.3G>A, c.309del, c.355del	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 33 (MC1DN33). Мітохондріальна лейкоенцефалопатія з глибокою затримкою психомоторного розвитку (діти не здатні ходити і говорити) та атрофією зорового нерва. Ранній летальний кінець
	c.19 G>C, c.265G>T	Слухова та зорова нейропатія
<i>NDUFA8</i>	c.139C>T, c.293G>T, c.404G>A, C20orf: c.686T>C	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 37 (MC1DN37). Синдром проявляється з перших місяців життя. У хворих відзначаються мікроцефалія, затримка психомоторного розвитку, м'язова гіпотонія або гіпертонус, судомні напади, респіраторний дистрес, лактатацидоз. Характерно підвищення рівня вмісту аланіну, лактату та пірувату в сироватці крові
	c.325G>A	Неонатальна гіпотонія та епілепсія
<i>NDUFA9</i>	c.962G>C, c1078C>T	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 26 (MC1DN26). Фенотип, подібний до синдрому Лея
<i>NDUFA10</i>	c.1A>G, c.296 G>A, c.425A>G, c.891T>C, c.383_384insTAA,	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 22 (MC1DN22). Фенотип, подібний до синдрому Лея
<i>NDUFA11</i>	c.99C + 5 G>A	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 28 (MC1DN28). Енцефалокардіоміопатія та фатальний лактатацидоз
	c.317C>T, c.394G>C	Нервово-м'язовий розлад

Продовження табл. 45

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
<i>NDUFA13</i>	c.170G>A	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 14 (MC1DN14). Мітохондріальна енцефалопатія з фатальним лактатацидозом. Найчастіше смерть настає в перші два місяці життя. У хворих, що вижили, розвивається гіпертрофічна кардіоміопатія
<i>NDUFB3</i>	c.64T>C, c.208G>T, c.64T>C	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 25 (MC1DN25). Характерні енцефалопатія, м'язова гіпотонія та тяжкий лактатацидоз із періоду новонародженості. Прогноз несприятливий
<i>NDUFB8</i>	c.184C>G, c.189delA, c.227C>A, c.432C>G	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 32 (MC1DN32). Фенотип, подібний до синдрому Лея
<i>NDUFB9</i>	c.191T>C, c.140G>T	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 24 (MC1DN24). Захворювання проявляється в перші місяці життя прогресуючою м'язовою гіпотонією та лактатацидозом
<i>NDUFB10</i>	c.319T>C, c.206_207insT	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 35 (MC1DN35). Характерний дуже ранній початок захворювання, який проявляється фатальним лактатацидозом, легеневою гіпертензією та кардіоміопатією
<i>NDUFB11</i>	c. 255G>A, c. 262C>T, c.324T>G c.402delG	Лінійні дефекти шкіри, кардіоміопатія та інші вроджені аномалії 3 типу (linear skin defects, cardiomyopathy, and other congenital anomalies 3 – LSDMCA3). Основними ознаками захворювання є мікрофтальм, лінійні дефекти шкіри, гістіоцитоїдна кардіоміопатія. Безперервна шлуночкова тахікардія призводить до смерті, яка настає протягом перших двох років життя
	c.361G>A	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 30 (MC1DN30). З перших днів життя у хворих спостерігається серцева та дихальна недостатність на фоні тяжкого метаболічного ацидозу. Специфічним симптомом MC1DN30, імовірно, є надлишкова шкіра. Летальний вихід настає у перші кілька діб життя
	c.36G>A	Летальний інфантильний мітохондріальний розлад
	c.276_278del	Вроджена атрофія зорового нерва та міопатія

Продовження табл. 45

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
<i>NDUFC2</i>	c.173A>T, c.346_*7del	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 36 (MC1DN36). Фенотип, подібний до синдрому Лея
<i>NDUFS1</i>	Val71Asp, c.721C>T, c.691C>G, c.1222C>T, c.1669C>T, c.1783A>G, c.1855G>A	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 5 (MC1DN5), лейкоенцефаломієлопатія, кардіоміопатія. Маніфестація захворювання відзначається до другого року життя. Характерними ознаками MC1DN5 є затримка психомоторного розвитку, м'язова гіпотонія, гепатомегалія та лактатацидоз
<i>NDUFS4</i>	AAGTC at 466–470 duplication, c.44G>A, c.99–1G>A, c.221delC, c.G289*del, c.355G>C, c.340T>C, c.462delA,	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 1 (MC1DN1). Фенотип, подібний до синдрому Лея
<i>NDUFS5</i>	c.286C>T	Різні прояви дефіциту комплексу I
<i>NDUFS6</i>	c.343C>A, c.344G>A, c.309 + 5G>A	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 9 (MC1DN9), неонатальний лактатацидоз. Захворювання маніфестує в перші дні життя симптомами тяжкої енцефалопатії та тяжкого лактатацидозу, який призводить до розвитку коми. Летальний вихід настає за кілька годин чи днів після народження
	c.186+2 T>A	Летальна інфантильна мітохондріальна хвороба (хворі гинуть у перші дні життя через виражений лактатацидоз, що не піддається корегуванню)
<i>NDUFV1</i>	c.175C>T, c.262C>G, c.596G>C, c.1268C>T	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 4 (MC1DN4). Фенотип, подібний до синдрому Лея
	c.166T>C	Затримка психомоторного та когнітивного розвитку, м'язова гіпотонія та атаксія.
	c.365C>T	Лейкодистрофія, непереносимість фізичних навантажень Фатальний лактатацидоз, кардіоміопатія
	c.611A>G, c.616T>G	Двосторонній блефароптоз, офтальмоплегія, атаксія, метаболічний ацидоз

Закінчення табл. 45

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
<i>NDUFV1</i>	c.640G>A	М'язова гіпотонія, маятникоподібний ністагм, бітемпоральна депігментація сітківки, лактата-цидоз
<i>NDUFV3</i>	c.77G>A, c.168A>C, c.308G>A, c.826G>A, c.168A>C	Різні прояви дефіциту комплексу I
<i>Дефект ацил-КоА дегідрогенази 9</i>		
<i>ACAD9</i>	c.1240C>T, c.1646G>A, c.358delT	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 20 (MC1DN20). Клінічно захворювання проявляється з перших годин життя. Відразу після народження відзначаються ознаки енцефалопатії, кардіореспіраторної депресії, гіпертрофічної кардіоміопатії та важкого лактацидозу. Прогноз несприятливий
<i>Дефект протеїну, що містить 1FAD-залежний оксидоредуктазний домен</i>		
<i>FOXRED1</i>	c.920G>A, c.733+1G>A	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 19 (MC1DN19). Фенотип, подібний до синдрому Лея
<i>Дефект фактору збирання мітохондріального залізо-сірчаного кластера NUBP</i>		
<i>NUBPL</i>	c.815-27T>C, c.287A>T, c.311T>C, c.545T>C	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 21 (MC1DN21). Захворювання проявляється на другому році життя ознаками лейкоенцефалопатії. Характерні прогресуюча розумова відсталість, мозочкова атаксія, дизартрія та міопатія
<i>Дефект трансмембранного протеїну 126B</i>		
<i>TMEM126B</i>	c.82-2 A>G	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 29 (MC1DN28). Фенотип, подібний до синдрому Лея

Первинні мітохондріальні цитопатії, зумовлені дефіцитом активності комплексу 1, характеризуються несприятливим прогнозом. Згідно зі статистичними даними близько 50 % хворих із дефіцитом активності комплексу I гинуть протягом перших двох років життя, до десятирічного віку доживає не більше ніж 25 % хворих дітей. Неонатальна молочнокисла ацидемія; летальна інфантильна мітохондріальна хвороба; летальний інфантильний

мітохондріальний розлад; енцефалокардіоміопатія; синдром фатального лактатацидозу та кардіоміопатії; фатальна дитяча молочнокисла ацидемія завершується смертю хворого в перші дні чи місяці життя.

2.2.1.1.2. Особливості терапії

При проведенні терапії хворим із первинним дефіцитом активності комплексу I, крім звичайних мітохондріальних комплексів, рекомендують призначення препаратів, таких як: нікотинамід рибозид, MitoQ, елампіретид, метформін, ресвератрол, берберин, епігалокатехін-3-галлат, SkQ, капсаїцин, мелатонін (табл. 46).

Таблиця 46

Лікарські засоби, які рекомендовані для лікування захворювань, пов'язаних із порушенням роботи комплексу I

Лікарський засіб	Фармакологічна група	Механізм дії
Нікотинамід рибозид (перебуває у стадії випробування)	Попередник нікотинамідаденін-динуклеотиду (НАД ⁺)	Знижує негативні наслідки дефіциту убіхінооксидоредуктази
MitoQ	Мітохондріально-спрямований антиоксидант, що складається з убіхінолу та трифенілфосфонію	Інактивує АКМ, регулює активність аутофагії мітохондрій, має нейропротективну дію
SKQ	Мітохондріально-спрямований антиоксидант, дериват пластохінону	Інактивує АКМ, має нейропротективну дію
Елампіретид	Ароматично-катіонний тетрапептид, націлений на мітохондрії	Пригнічує генерацію АКМ комплексом I, має кардіопротективну дію
Ресвератрол	Антиоксидант (3,5,4'-тригідрокситрансстильбен)	Пригнічує генерацію АКМ комплексами I, III та V
Епігалокатехін-3-галлат	Антиоксидант ((2R, 3R)-5,7-дигідрокси-2-(3,4,5-тригідроксифеніл) хроман-3-іл 3,4,5-тригідроксибензоат)	Пригнічує генерацію АКМ комплексами I, III та V
Метформін	Бігуанід	Пригнічує генерацію АКМ комплексом I, має нейропротективну дію

Рекомендована література

1. Armirola-Ricaurte C, Zonnekeijn N, Koutsis G, Amor-Barris S, Pelayo-Negro AL, Atkinson D, Efthymiou S, Turchetti V, Dinopoulos A, Garcia A, Karakaya M, Moris G, Polat AI, Yiş U, Espinos C, Van de Vondel L, De Vriendt E, Karadima G, Wirth B, Hanna M, Houlden H, Berciano J, Jordanova A. Alternative splicing expands the clinical spectrum of NDUFS6-related mitochondrial disorders. *Genet Med*. 2024 Jun;26(6):101117. doi: 10.1016/j.gim.2024.101117. Epub 2024 Mar 6. PMID: 38459834; PMCID: PMC11180951.
2. Dang QL, Phan DH, Johnson AN, Pasapuleti M, Alkhaldi HA, Zhang F, Vik SB. Analysis of Human Mutations in the Supernumerary Subunits of Complex I. *Life (Basel)*. 2020 Nov 20;10(11):296. doi: 10.3390/life10110296. PMID: 33233646; PMCID: PMC7699753.
3. 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.
4. Koene S, Rodenburg RJ, van der Knaap MS, Willemsen MA, Sperl W, Laugel V, Ostergaard E, Tarnopolsky M, Martin MA, Nesbitt V, Fletcher J, Edvardson S, Procaccio V, Slama A, van den Heuvel LP, Smeitink JA. Natural disease course and genotype-phenotype correlations in Complex I deficiency caused by nuclear gene defects: what we learned from 130 cases. *J Inher Metab Dis*. 2012 Sep;35(5):737–47. doi: 10.1007/s10545-012-9492-z. Epub 2012 May 30. PMID: 22644603; PMCID: PMC3432203.
5. Lin X, Zhou Y, Xue L. Mitochondrial complex I subunit MT-ND1 mutations affect disease progression. *Heliyon*. 2024 Mar 28;10(7):e28808. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28808. PMID: 38596130; PMCID: PMC11002282.
6. Nouws J, Nijtmans LG, Smeitink JA, Vogel RO. Assembly factors as a new class of disease genes for mitochondrial complex I deficiency: cause, pathology and treatment options. *Brain*. 2012 Jan;135(Pt 1):12–22. doi: 10.1093/brain/awr261. Epub 2011 Oct 27. PMID: 22036961.
7. Padavannil A, Ayala-Hernandez MG, Castellanos-Silva EA, Letts JA. The Mysterious Multitude: Structural Perspective on the Accessory Subunits of Respiratory Complex I. *Front Mol Biosci*. 2022 Jan

- 3;8:798353. doi: 10.3389/fmolb.2021.798353. PMID: 35047558; PMCID: PMC8762328.
8. Perrier S, Gauquelin L, Tétreault M, Tran LT, Webb N, Srour M, Mitchell JJ, Brunel-Guitton C, Majewski J, Long V, Keller S, Gambello MJ, Simons C; Care4Rare Canada Consortium; Vanderver A, Bernard G. Recessive mutations in NDUFA2 cause mitochondrial leukoencephalopathy. *Clin Genet*. 2018 Feb;93(2):396–400. doi: 10.1111/cge.13126. Epub 2017 Dec 2 PMID: 28857146.
 9. Rahman S. Mitochondrial disease in children. *J Intern Med*. 2020 Jun;287(6):609–633. doi: 10.1111/joim.13054. Epub 2020 Apr 7. PMID: 3217638.
 10. Rouzier C, Chaussenot A, Fragaki K, Serre V, Ait-El-Mkadem S, Richelme C, Paquis-Flucklinger V, Bannwarth S. NDUFS6 related Leigh syndrome: a case report and review of the literature. *J Hum Genet*. 2019 Jul;64(7):637–645. doi: 10.1038/s10038-019-0594-4. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30948790.
 11. Shinn LJ, Lagalwar S. Treating Neurodegenerative Disease with Antioxidants: Efficacy of the Bioactive Phenol Resveratrol and Mitochondrial-Targeted MitoQ and Sk Q. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Apr 8;10(4):573. doi: 10.3390/antiox10040573. PMID: 33917835; PMCID: PMC8068221.
 12. Spiegel R, Shaag A, Mandel H, Reich D, Penyakov M, Hujeirat Y, Saada A, Elpeleg O, Shalev SA. Mutated NDUFS6 is the cause of fatal neonatal lactic acidemia in Caucasus Jews. *Eur J Hum Genet*. 2009 Sep;17(9):1200–3. doi: 10.1038/ejhg.2009.24. Epub 2009 Mar 4. PMID: 19259137; PMCID: PMC2986593.
 13. Sung AY, Guerra RM, Steenberge LH, Alston CL, Murayama K, Okazaki Y, Shimura M, Prokisch H, Ghezzi D, Torraco A, Carrozzo R, Rötig A, Taylor RW, Keck JL, Pagliarini DJ. Systematic analysis of NDUFAF6 in complex I assembly and mitochondrial disease. *Nat Metab*. 2024 Jun;6(6):1128–1142. doi: 10.1038/s42255-024-01039-2. Epub 2024 May 8. PMID: 38720117; PMCID: PMC11395703.
 14. van den Bosch BJ, Gerards M, Sluiter W, Stegmann AP, Jongen EL, Hellebrekers DM, Oegema R, Lambrichts EH, Prokisch H, Danhauser K, Schoonderwoerd K, de Coo IF, Smeets HJ. Defective NDUFA9 as a novel cause of neonatally fatal complex I disease. *J Med Genet*. 2012 Jan;49(1):10–5. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100466. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22114105.

15. Xu JJ, Østergaard E. Correspondence to: «Heterozygous mutation in the X chromosomal NDUFA1 gene in a girl with complex I deficiency» and «A novel NDUFA1 mutation leads to progressive mitochondrial complex I- specific neurodegenerative disease». Mol Genet Metab Rep. 2017 Jul 26;13:30. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.07.008. PMID: 28794991; PMCID: PMC5537428.

2.2.1.2. Мітохондріальні захворювання, обумовлені мутаціями структурних генів субодиниць і факторів збірки комплексу II

Первинні мітохондріальні цитопатії, зумовлені мутаціями генів ядерної ДНК, які кодують структурні субодиниці та фактори збирання комплексу II, зустрічаються відносно рідко. Частка цієї групи ПМЦ становить приблизно 7 % у структурі захворювань, асоційованих з первинною недостатністю МДЛ.

2.2.1.2.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з первинними порушеннями функціонування комплексу II

Характерними клінічними ознаками дефіциту сукцинатдегідрогенази (succinate dehydrogenase – SDH) є міопатія, зниження толерантності до фізичних навантажень, ураження серця та головного мозку. Клінічні прояви первинного дефіциту SDH залежать від часу маніфестації захворювання. При ранній маніфестації захворювання (у перші місяці життя) переважно відзначаються ознаки респіраторного дистресу, енцефалопатії, міопатії та кардіоміопатії; а при пізній маніфестації захворювання (у дорослий період життя) характерна симптоматика атрофії зорового нерва, спадкової позанадниркової парагангліоми та феохромоцитом. Вважають, що приблизно 15 % випадків парагангліом і феохромоцитом зумовлені мутаціями генів, пов'язаних з комплексом МДЛ II, таких як: *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHA*, *SDHAF2*. У клітинах скелетних м'язів хворих з первинними порушеннями функціонування комплексу ідентифікується різке зниження або відсутність активності SDH (табл. 47).

Таблиця 47

**Коротка характеристика мітохондріальних захворювань,
обумовлених мутаціями генів структурних субодиноць та
факторів збирання комплексу II**

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект флавопротеїнової субодиноці А сукцинатдегідрогеназного комплексу		
SDHA	c.1351C>T	Дефіцит мітохондріального комплексу II, ядерний тип 1 (mitochondrial complex II deficiency nuclear type 1 – MC2DN1). Ранній початок захворювання характеризується енцефалопатією з гіпертрофічною або дилатаційною кардіоміопатією. Пізніше початок захворювання супроводжується прогресуючою енцефаломіопатією з розвитком деменції, міоклонічних судом та атрофією зорового нерва. У хворих нормальний чи помірно підвищений рівень вмісту молочної кислоти в сироватці крові
	c.1A>C, c.1571C>T	Ранній початок захворювання. Енцефалопатія (затримка психомоторного розвитку, атаксія)
	c.248C>T, c.356G>A	Ранній початок захворювання. Енцефалопатія (затримка психомоторного розвитку, тетрапарез; ністагм; втрата зору; відсутність мови)
	c.91C>T, c.565T>G	Ранній початок захворювання. Енцефалопатія (судоми; апное)
	c.117del, c.221dup	Ранній початок захворювання. Енцефаломіопатія (фенотип, подібний до синдрому Лея)
	c.1065–3C>A	Ранній початок захворювання. Лейкодистрофія
	c.1664G>A	Ранній початок захворювання. Лейкодистрофія або енцефаломіопатія, кардіоміопатія
Дефект флавопротеїнової субодиноці В сукцинатдегідрогеназного комплексу		
SDHB	c.143A>T, c.205G>A, c.479G>T	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 4 (MC2DN4). Характерний ранній початок захворювання з ознаками енцефалопатії та кардіоміопатії. У хворих після першого року життя відзначається регрес психомоторного розвитку, м'язова гіпотонія, що прогресує, дратівливість, гіперрефлексія, поступове формування контрактур суглобів, лактацидоз та підвищений рівень 2-кетоглутарату в сечі

Закінчення табл. 47

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
SDHB	c.268 C>T	Парагангліома 4 (paragangliomas-4 – PGL4). Пізній початок захворювання
	c.304G>A	Пізній початок захворювання (судоми; атрофія зорового нерва)
	c.590 C>G, c.591 delC	Пізній початок захворювання, феохромоцитома
Дефект флавопротеїнової субодиниці D сукцинатдегідрогеназного комплексу		
SDHD	c.54 insC, c.64 C>T, c.106 C>T, c.112 C>T, c.191–192 delTC, c.208 A>G, c.242 C>T, c.274 G>T, c.284 T>C, c.305 A>T	Аутосомно-домінантна спадкова парагангліома (autosomal dominant hereditary paragangliomas – PGL1). Пізній початок захворювання.
	c.205G > A, c.275A > G	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 3 (MC2DN3). Ранній початок захворювання. Характерний симптомокомплекс лейкоенцефалопатії, міопатії, кардіоміопатії.
Дефект фактору збирання комплексу I сукцинатдегідрогеназного комплексу		
SDHAF1	c.3G>A, c.170G>A, c.22C>T, c.164G>C	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 2 (MC2DN2). Ранній початок захворювання. Фенотип, подібний до синдрому Лея

Ранній початок ПМЦ, зумовлених мутаціями генів структурних субодиниць та факторів збирання комплексу II, несе високий ризик передчасної смерті хворого.

2.2.1.2.2. Особливості терапії

При лікуванні захворювань цієї групи ПМЦ, з огляду на те що комплекс II є ключовим генератором супероксиду аніона, особливу увагу приділяють антиоксидантній терапії. Також рекомендується використовувати рибофлавін, коензим Q10 та L-карнітин.

Рекомендована література

1. Bausch B, Schiavi F, Ni Y, Welander J, Patocs A, Ngeow J, Wellner U, Malinoc A, Taschin E, Barbon G, Lanza V, Söderkvist P, Stenman A, Larsson C, Svahn F, Chen JL, Marquard J, Fraenkel M, Walter MA, Peczkowska M, Prejbisz A, Jarzab B, Hasse-Lazar K, Petersenn S, Moeller LC, Meyer A, Reisch N, Trupka A, Brase C, Galiano M, Preuss SF, Kwok P, Lendvai N, Berisha G, Makay Ö, Boedeker CC, Weryha G, Racz K, Januszewicz A, Walz MK, Gimm O, Opocher G, Eng C, Neumann HPH; European-American-Asian Pheochromocytoma-Paraganglioma Registry Study Group. Clinical Characterization of the Pheochromocytoma and Paraganglioma Susceptibility Genes SDHA, TMEM127, MAX, and SDHAF2 for Gene-Informed Prevention. *JAMA Oncol.* 2017 Sep 1;3(9):1204–1212. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0223. PMID: 28384794; PMCID: PMC5824290.
2. Courage C, Jackson CB, Hahn D, Euro L, Nuoffer JM, Gallati S, Schaller A. SDHA mutation with dominant transmission results in complex II deficiency with ocular, cardiac, and neurologic involvement. *Am J Med Genet A.* 2017 Jan;173(1):225–230. doi: 10.1002/ajmg.a.37986. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27683074.
3. Esteban-Amo MJ, Jiménez-Cuadrado P, Serrano-Lorenzo P, de la Fuente MÁ, Simarro M. Succinate Dehydrogenase and Human Disease: Novel Insights into a Well-Known Enzyme. *Biomedicines.* 2024 Sep 9;12(9):2050. doi: 10.3390/biomedicines12092050. PMID: 39335562; PMCID: PMC11429145.
4. 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.
5. 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.
6. Lin S, Fasham J, Al-Hijawi F, Qutob N, Gunning A, Leslie JS, McGavin L, Ubeyratna N, Baker W, Zeid R, Turnpenny PD, Crosby AH, Baple EL, Khalaf-Nazzal R. Consolidating biallelic SDHD variants as a cause of mitochondrial complex II deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2021

- Oct;29(10):1570–1576. doi: 10.1038/s41431-021-00887-w. Epub 2021 May 20. PMID: 34012134; PMCID: PMC8484551.
7. Rasheed MRHA, Tarjan G. Succinate Dehydrogenase Complex: An Updated Review. Arch Pathol Lab Med. 2018 Dec;142(12):1564–1570. doi: 10.5858/arpa.2017-0285-RS. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30289269.
 8. Wang Q, Li M, Zeng N, Zhou Y, Yan J. Succinate dehydrogenase complex subunit C: Role in cellular physiology and disease. Exp Biol Med (Maywood). 2023 Feb;248(3):263–270. doi: 10.1177/15353702221147567. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36691338; PMCID: PMC10107392.

2.2.1.3. Мітохондріальні захворювання, обумовлені мутаціями структурних генів субодиниць і факторів збірки комплексу III

Частка ПМЦ, в основі яких лежить зниження активності цитохром с редуктази, становить близько 12 % у структурі захворювань, асоційованих з первинним дефіцитом активності МДЛ.

2.2.1.3.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з первинними порушеннями функціонування комплексу III

Первинні мітохондріальні цитопатії, зумовлені мутаціями генів структурних субодиниць і факторів складання комплексу III, в більшості випадків клінічно проявляються рецидивуючими епізодами лактацидозу та гіпоглікемії, які зазвичай виникають після гарячкових станів або гастроінтестинальних розладів. Порушення функціонування комплексу III МДЛ, як правило, клінічно проявляються у вигляді енцефалопатій. Синдром Бйорнстада (Björnstad syndrome), обумовлений мутаціями гена гомолога BCS1, шаперона комплексу убіхінол-цитохром с редуктази (homolog, ubiquinol-cytochrome c reductase complex chaperone – BCS1L), відрізняється від усіх нозологічних одиниць цієї групи ПМЦ специфічним ураженням волосся (табл. 48).

Таблиця 48

**Коротка характеристика мітохондріальних захворювань,
обумовлених мутаціями генів структурних субодиниць та
факторів збирання комплексу III**

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект цитохрому с 1		
<i>CYC1</i>	c.949C>T	Дефіцит мітохондріального комплексу III, ядерний тип 6 (mitochondrial complex III deficiency nuclear type 6 – MC3DN6). У хворих спостерігаються рецидивні епізоди лактатацидозу, інсулінсенситивної гіпоглікемії та метаболічної декомпенсації, які зазвичай виникають слідом за гострими гарячковими інтеркурентними захворюваннями
Дефект основного протеїну 2 убіхінол-цитохром с редуктази		
<i>UQCRC2</i>	c.547 C >T	Дефіцит мітохондріального комплексу III, ядерний тип 5 (MC3DN5), неонатальна енцефалопатія з гіпоглікемією та лактатацидозом. Захворювання маніфестує в період новонародженості. Характерні рецидивні епізоди лактатацидозу, гіпоглікемії та метаболічної декомпенсації з гіперамоніємією, які пов'язані з лихоманковими станами
Дефект субодиниці VII комплексу убіхінол-цитохром с редуктази		
<i>UQCRCQ</i>	p.Ser45Phe	Дефіцит мітохондріального комплексу III, ядерний тип 4 (MC3DN4). У хворих з MC3DN4 на першому році життя відзначається затримка психомоторного та інтелектуального розвитку. Надалі додаються екстрапірамідні розлади. Характерні дистонія, атетоїдні рухи, атаксія, підвищений м'язовий тонус, гіперрефлексія та нездатність самостійно ходити. Поступово розвивається глобальна деменція. Рівень лактату в сироватці крові помірно підвищений
Дефект протеїну, що зв'язує убіхінол-цитохром с редуктази		
<i>UQCRB</i>	Делеція довжиною 4 bp між 338–341 нуклеотидами	Дефіцит мітохондріального комплексу III, ядерний тип 3 (MC3DN3). Захворювання проявляється епізодами лактатацидозу, гіпоглікемії та метаболічної декомпенсації, які виникають після гострих захворювань. Перший епізод лактатацидозу виникає на другому році життя

Закінчення табл. 47

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект гомолога <i>BCS1</i>, шаперону комплексу убіхінол-цитохром с редуктази		
<i>BCS1L</i>	c.148 A >G, c.296 C >T, c.830 G >A	Дефіцит мітохондріального комплексу III, ядерний тип 1 (MC3DN1) проявляється енцефалопатією, затримкою психомоторного розвитку, гепатопатією та печінковою недостатністю, проксимальною тубулопатією, нейросенсорною приглухуватістю та лактатацидозом. Прогноз несприятливий
	c.134 G>A, c.703 G>A, c.821delC	Синдром Бйорнстада
	c.166C>T, c.232A > G, c.246C>T, c.279C>T	Синдром GRACILE (growth retardation, aminoaciduria, cholestasis, iron overload, lactacidosis, earlydeath) характеризується затримкою розвитку довжини тіла, аміноацидурією, холестазом, надлишком акумуляції заліза, лактатацидозом і ранньою передчасною смертю
	c.385G>A	М'язова слабкість, фокальні рухові судоми, атрофія зорового нерва, зменшення тривалості життя. Поведінкові зміни, гіпоманія / психоз
	c.712A > G	Тяжка поліорганна недостатність та нейросенсорна приглухуватість

Синдром Бйорнстада

Синдром Бйорнстада (ORPHA:123) характеризується поєднанням короткого, сухого, аномально плаского, ламкого і скрученого стрижневого волосся (*pili torti*) з нейросенсорною приглухуватістю. Перші ознаки захворювання стають клінічно помітними в ранньому дитинстві. Скручене волосся (*pili torti*) – це сплюснене стрижнєве волосся, яке закручене на 180° вздовж своєї осі, при цьому ширина кожного витка становить від 0,4 до 0,9 мм. Зазвичай витки розташовуються нерівномірно, формуючи невеликі групи, в які входять від 3 до 10 витків (рис. 83).

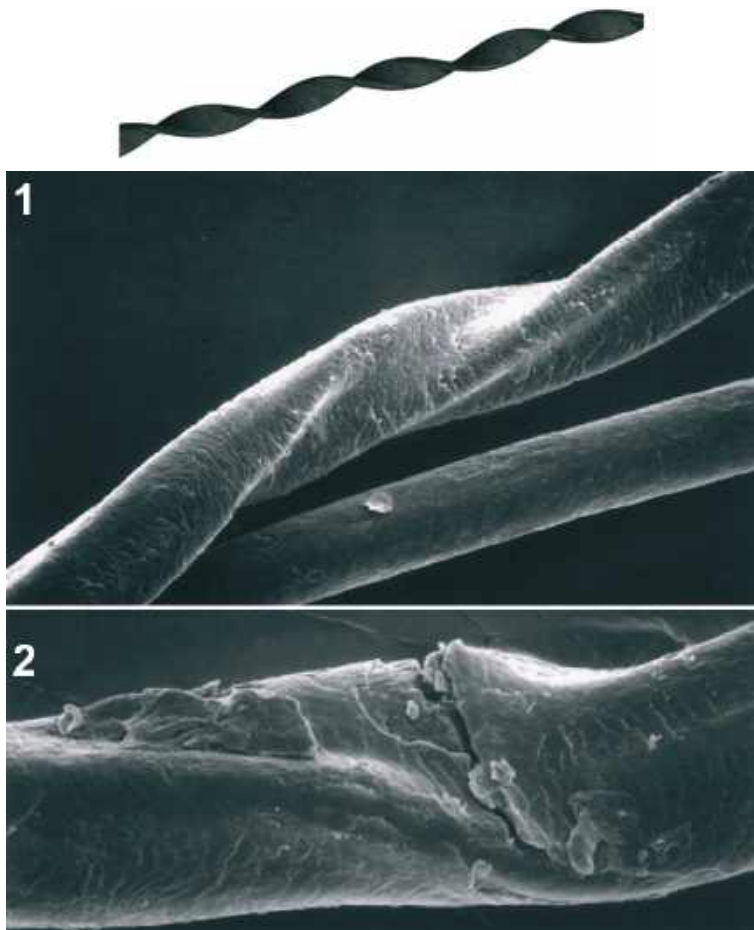


Рис. 83. Стрижневе волосся *pili torti* у хворого на синдром Бйорнстада [Lubianca Neto JF. та співавт., 1998; Hoffmann A. та співавт., 2021]

Примітка: електронна мікрофотографія волосся – 1) завиток сплющеної стрижневої волосини (x200); 2) злам ураженої волосини (x500).

Уражене волосся розташоване переважно на потиличній і скроневій ділянках волосистої частини голови при незміненому фоні шкіри (рис. 84).



Рис. 84. Зовнішній вигляд хворої на синдром Бйорнстада [Della Marina A. та співавт., 2020]

Примітка: показана особливість локалізації ураженого стрижневого волосся, зовнішній вигляд ураженого волосся та динаміка стану волосистої частини голови на фоні дієтотерапії (1, 2 – у день початку; 3, 4, 5, 6 – з рівними проміжками часу протягом 6 місяців на фоні дієти Аткинса).

Рівень ураження стрижневого волосся корелює зі ступенем приглухуватості.

З часом, особливо після статевого дозрівання, відзначається зниження рівня скрученості стрижневого волосся.

Тип волосся *pili torti* без явищ ектодермальної дисплазії також трапляється при синдромах Менкеса (Menkes syndrome; ORPHA:565) і Нетертон (Netherton syndrome; ORPHA:634). Синдром Менкеса зумовлений мутацією гена мідної помпи (ATPase copper transporting alpha – ATP7A) і відрізняється від

синдрому Бйорнстада наявністю світлого кольору шкіри в зоні обличчя, нейродегенеративних симптомів (судом, м'язової гіпотонії та психомоторної загальмованості), в'ялості шкіри, вроджених аномалій артерій та скелета. Синдром Нетертона, крім пілі torti, характеризується наявністю вродженої іхтіозиформної еритродермії та atopічного дерматиту.

2.2.1.3.2. Особливості терапії

Основними напрямками терапії хворих з порушеннями функціонування комплексу III вважають корекцію кислотно-основного стану та рівня глікемії. Етіопатогенетичне лікування синдрому Бйорнстада не розроблено.

Рекомендована література

1. Al Qurashi M, Mustafa A, Aga SS, Ahmad A, El-Farra A, Shawli A, Al Hindi M, Hasosah M. Clinical and diagnostic characteristics of complex III mitopathy due to novel BCS1L gene mutation in a Saudi patient. BMC Med Genomics. 2022 Mar 19;15(1):63. doi: 10.1186/s12920-022-01210-2. PMID: 35305621; PMCID: PMC8933996.
2. Bansept C, Gaignard P, Lebigot E, Eyer D, Delplancq G, Hoebeke C, Mazodier K, Ledoyen A, Rouzier C, Fragaki K, Ait-El-Mkadem Saadi S, Philippe C, Bruel AL, Faivre L, Feillet F, Abi Warde MT. UQCRC2-related mitochondrial complex III deficiency, about 7 patients. Mitochondrion. 2023 Jan;68:138–144. doi: 10.1016/j.mito.2022.12.001. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36509339.
3. Della Marina A, Leiendecker B, Roesch S, Wortmann SB. Ketogenic diet for treating alopecia in BCS1L-related mitochondrial disease (Bjornstad syndrome). JIMD Rep. 2020 Mar 25;53(1):10–11. doi: 10.1002/jmd2.12109. PMID: 32395403; PMCID: PMC7203648.
4. Hoffmann A, Waśkiel-Burnat A, Żółkiewicz J, Blicharz L, Rakowska A, Goldust M, Olszewska M, Rudnicka L. Pili Torti: A Feature of Numerous Congenital and Acquired Conditions. J Clin Med. 2021 Aug 30;10(17):3901. doi: 10.3390/jcm10173901. PMID: 34501349; PMCID: PMC8432236.

5. Lenaz G, Baracca A, Barbero G, Bergamini C, Dalmonte ME, Del Sole M, Faccioli M, Falasca A, Fato R, Genova ML, Sgarbi G, Solaini G. Mitochondrial respiratory chain super-complex I–III in physiology and pathology. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Jun-Jul;1797(6–7):633–40. doi: 10.1016/j.bbabi.2010.01.025. Epub 2010 Jan 30. PMID: 20116362.
6. Mirmirani P, Huang KP, Price VH. A practical, algorithmic approach to diagnosing hair shaft disorders. *Int J Dermatol*. 2011 Jan;50(1):1–12. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04768.x. PMID: 21182495.
7. Miyake N, Yano S, Sakai C, Hatakeyama H, Matsushima Y, Shiina M, Watanabe Y, Bartley J, Abdenur JE, Wang RY, Chang R, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Ogata K, Goto Y, Matsumoto N. Mitochondrial complex III deficiency caused by a homozygous UQCRC2 mutation presenting with neonatal-onset recurrent metabolic decompensation. *Hum Mutat*. 2013 Mar;34(3):446–52. doi: 10.1002/humu.22257. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23281071.
8. Oláhová M, Ceccatelli Berti C, Collier JJ, Alston CL, Jameson E, Jones SA, Edwards N, He L, Chinnery PF, Horvath R, Goffrini P, Taylor RW, Sayer JA. Molecular genetic investigations identify new clinical phenotypes associated with BCS1L-related mitochondrial disease. *Hum Mol Genet*. 2019 Nov 15;28(22):3766–3776. doi: 10.1093/hmg/ddz202. PMID: 31435670; PMCID: PMC6935384.

2.2.1.4. Мітохондріальні захворювання, обумовлені мутаціями структурних генів субдиниць і факторів збірки комплексу IV

У структурі захворювань, асоційованих з первинним порушенням функціонування МДЛ, дефіцит цитохрому с оксидази посідає друге місце, його частка становить приблизно 23 %.

2.2.1.4.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з первинними порушеннями функціонування комплексу IV

Незважаючи на генералізований характер дефіциту цитохрому с оксидази у хворих з первинними порушеннями

функціонування комплексу IV, спектр клінічних проявів, навіть обумовлених однією і тією ж мутацією, надзвичайно широкий: від ізольованого прояву енцефалопатії, екзокринної недостатності підшлункової залози, кардіоміопатії, нефропатії до синдрому Лея з мультисистемним ураженням органів та систем організму; від легкого перебігу з мінімальною експресією клінічних ознак до тяжкого стану з раннім летальним кінцем (табл. 49).

У клітинах скелетних м'язів хворих на первинні порушення функціонування комплексу ідентифікується дефіцит активності цитохром с оксидази. Характерними ознаками дефіциту цитохрому с оксидази є значне зниження кількості COX-позитивних волокон (менше ніж 5 %) та наявність RRF.

Таблиця 49

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, зумовлених мутаціями генів структурних субодиниць та факторів збирання комплексу IV

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект субодиниці I цитохром с оксидази		
<i>COX1</i>	p.Ser157Leu	Атаксія, м'язова гіпотонія, лактацидоз, нейро-сенсорна глухота. Фенотип, подібний до синдрому Лея
Дефект субодиниці 4I1 цитохром с оксидази		
<i>COX4I1</i>	c.303_304delinsTT	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 16 (mitochondrial complex IV deficiency nuclear type 16 – MC4DN16), мітохондріальна енцефалопатія. Захворювання маніфестує після першого року життя затримкою розвитку довжини тіла та психомоторного розвитку. Поступово нарастає м'язова гіпотонія та з'являються рухові розлади. Синдром MC4DN16 може супроводжуватися анемією Фанконі та черепно-лицевими дисморфіями, такими як: випуклість лобової частини, перенісся, яке виступає, і брахідактилія V пальців. Спостерігається підвищення рівня молочної кислоти в спинномозковій рідині

Продовження табл. 49

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект субдиниці 4I2 цитохром с оксидази		
COX4I2	c.412 G>A	Вроджена зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, дизеритропоетична анемія та гіперостоз кісток склепіння черепа
Дефект субдиниці 5A цитохром с оксидази		
COX5A	c.319C>T	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 20 (MC4DN20), мітохондріальна енцефалопатія. У хворих з MC4DN20 відзначається затримка психомоторного розвитку, легенева артеріальна гіпертензія та помірний лактатацидоз
Дефект субдиниці 6A цитохром с оксидази		
COX6A2	c.117C>A, c.127T>C	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 18 (MC4DN18). Міопатія з ранньою маніфестацією та кардіоміопатія
Дефект субдиниці 6B цитохром с оксидази		
CO X6B	c.58C>T	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 7 (MC4DN7), енцефаломіопатія. При ранній маніфестації MC4DN7 характеризується гіпертрофічною кардіопатією та лактатацидозом у неонатальному періоді життя. При пізній маніфестації MC4DN7 спостерігається розвиток лейкодистрофії, яка проявляється депресією когнітивних здібностей, виникненням судомних нападів та симптомів атаксії. Характерні зниження гостроти зору та міопатія. Прогноз несприятливий
Дефект субдиниці 7A цитохром с оксидази		
COX7A	c.91_93 delAAG	Затримка фізичного та психомоторного розвитку, енцефалопатія, м'язова гіпотонія
Дефект субдиниці 7B цитохром с оксидази		
COX7B	c.196delC, c.41–2A, c.55C>T	Синдром лінійних дефектів шкіри з множинними уродженими аномаліями 2 типу (linear skin defects with multiple congenital anomalies 2 – LSDMCA2). Синдром мікрофтальмії, дермальної аплазії, склерокорнеї (microphthalmia, dermal aplasia, sclerocornea – MIDAS)

Продовження табл. 49

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект субодиноці 8А цитохром с оксидази		
COX8A	c.115–1G>C	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 15 (MC4DN15). Маніфестація захворювання відзначається на першому році життя у вигляді енцефалопатії з затримкою психомоторного розвитку, первинної легеневої гіпертензії. Поступово наростає м'язова гіпотонія, з'являється дистальна спастичність та важка рефрактерна епілепсія. Спостерігається підвищення рівня молочної кислоти у спинномозковій рідині. Прогноз несприятливий
Дефект субодиноці 10 цитохром с оксидази		
COX10	c.674C>T, c.878C>T, c.1211A>G.	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 3 (MC4DN3), неонатальна енцефалопатія та тубулопатія. Фенотип, подібний до синдрому Лея або кардіоміопатія
Дефект субодиноці 14 цитохром с оксидази		
COX14	del	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 10 (MC4DN10). Захворювання проявляється з перших днів життя респіраторним дистресом, тяжким лактатацидозом та кетонурією. Прогноз вкрай несприятливий
Дефект субодиноці 15 цитохром с оксидази		
COX15	R 217 W	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 6 (MC4DN6). Неонатальний тяжкий лактатацидоз або фенотип, подібний до синдрому Лея
Дефект субодиноці 20 цитохром с оксидази		
COX20	c.41 A>G, c.157+3G>C	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 11 (MC4DN11). Синдром проявляється комбінацією мозочкової атаксії, дистонії, сенсорної аксональної нейропатії з затримкою психомоторного розвитку. Характерно підвищення рівня лактату у спинномозковій рідині

Продовження табл. 49

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект фактору 3 збирання цитохром с оксидази		
COA3	c.199dupC, c.215A>G	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 14 (MC4DN14). Синдром MC4DN14 відрізняється пізньою маніфестацією. Клінічно характеризується розумовою відсталістю, нейропатією, міопатією, непереносимістю фізичного навантаження, ожирінням та редукованою дефінітивною довжиною тіла
Дефект фактору 5 збирання цитохром с оксидази		
COA5	c.157G>C	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 9 (MC4DN9), летальна неонатальна гіпертрофічна кардіоміопатія
Дефект фактору 6 збирання цитохром с оксидази		
COA6	c.196 T >C, p. Trp 59 Cys	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 13 (MC4DN13), фатальна інфантильна кардіоенцефаломіопатія
Дефект фактору 7 збирання цитохром с оксидази		
COA7	c.17A>G, c.115C>T, c.446G>T, c.430delG	Аутосомно-рецесивна спіноцеребелярна атаксія з аксональною нейропатією (autosomal recessive spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy-3 – SCAN3). Захворювання зазвичай починається до п'ятирічного віку. Характерні порушення ходи, що повільно прогресують та зниження спритності рук, мозочкова атаксія, дизартрія, гіпореклексія, атрофія м'язів кінцівок, лактатацидоз
Дефект фактору 8 збирання цитохром с оксидази		
COA8	c.163–1G>A, c.370_372delGAA	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 17 (MC4DN17). Клінічна картина MC4DN17 включає симптоми енцефалопатії, спастичного тетрапарезу, мозочкової атаксії, сенсомоторної полінейропатії

Продовження табл. 49

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект фактору COX20 збирання цитохрому с оксидази		
COX20	с.41A>G, с.42+1G>A, с.154A>C, с.157+3G>C, с.222G>T, с.259C>T	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 11 (MC4DN11). У середньому перші ознаки MC4DN11 спостерігаються у восьмирічному віці хворих. Основними проявами MC4DN11 є нейропатія, мозочкова атаксія, дизартрія, м'язова гіпотонія, офтальмоплегія та лактатацидоз. Розрізняють три варіанти MC4DN11: 1) міопатія з інфантильним початком без нейропатії; 2) аксональна нейропатія, що виникла в період раннього дитинства; 3) нейропатія / дистонія-атаксія, що виникла в дитячому періоді життя
Дефект шаперону цитохрому с оксидази PET100		
PET100	с.3 G >C, с.142 C >T	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 12 (MC4DN12). Лактатацидоз у немовлят, фенотип, подібний до синдрому Лея
Дефект шаперону цитохрому с оксидази PET117		
PET117	с.3G>C, с.172C>T	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 19 (MC4DN19). Розвиток у дитячому віці енцефалопатії з ознаками пірамідної недостатності. За затримкою психомоторного розвитку в ранньому дитинстві настає регрес рухових, когнітивних та мовних навичок у старшому віці. Також характерні такі прояви, як: брадикінезія, непереносимість фізичного навантаження та лактатацидоз
Дефект факторів збирання синтезу цитохрому с оксидази 1		
SCO1	с.394 G >A, с.520C>T	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 4 (MC4DN4), неонатальна енцефалопатія з печінковою недостатністю, гіпертрофічною кардіоміопатією та лактатацидозом
Дефект факторів збирання синтезу цитохрому с оксидази 2		
SCO2	с.763C > T, с.1634C-T с.1797C>T	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 2 (MC4DN2), мозочкова атаксія і прогресуюча периферична аксональна нейропатія. Для лікування рекомендують призначати підшкірно мідь-гістидин у дозі до 500 мкг на добу
	с.1391C>T, с. 1541G >A, с.1634C >T, с.1391 C >Tstopc	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 2 (MC4DN2). Фатальна інфантильна кардіоенцефаломіопатія

Закінчення табл. 49

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект фактора збира ГЕНИ КОМПЛЕКСУ I ння SURF1 цитохром с оксидази		
<i>SURF1</i>	c.385G>A, c.751C>T, c.765C>T, c.790delAG	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 1 (MC4DN1). Фенотип, подібний до синдрому Лея
Дефект протеїну, що містить багатий на лейцин пентатрикопептидний повтор (дефект трансляції мтДНК)		
<i>LRPPRC</i>	c.3130 C >T, c.3430 C>T, c.4078G>A	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 5 (MC4DN5). Франко-канадський синдром Лея
Дефект трансляційного активатора цитохром с оксидази (дефект трансляції мтДНК)		
<i>TACO1</i>	c.472insC, c.421C>T	Дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 8 (MC4DN8). Фенотип, подібний до синдрому Лея

2.2.1.4.2. Особливості терапії

Для лікування хворих з порушеннями функціонування комплексу IV рекомендують кетогенну дієту та мітохондріальні комплекси, але ефективність їх застосування характеризується низьким ступенем доказовості.

Рекомендована література

1. Baertling F, A M van den Brand M, Hertecant JL, Al-Shamsi A, P van den Heuvel L, Distelmaier F, Mayatepek E, Smeitink JA, Nijtmans LG, Rodenburg RJ. Mutations in COA6 cause cytochrome c oxidase deficiency and neonatal hypertrophic cardiomyopathy. Hum Mutat. 2015 Jan;36(1):34–8. doi: 10.1002/humu.22715. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25339201.
2. 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.

3. DiMauro S, Tanji K, Schon EA. The many clinical faces of cytochrome c oxidase deficiency. *Adv Exp Med Biol.* 2012;748:341–57. doi: 10.1007/978-1-4614-3573-0_14. PMID: 22729865.
4. Ostergaard E, Weraarpachai W, Ravn K, Born AP, Jønson L, Duno M, Wibrand F, Shoubridge EA, Vissing J. Mutations in COA3 cause isolated complex IV deficiency associated with neuropathy, exercise intolerance, obesity, and short stature. *J Med Genet.* 2015 Mar;52(3):203–7. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102914. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25604084.
5. Pecina P, Houstková H, Hansíková H, Zeman J, Houstek J. Genetic defects of cytochrome c oxidase assembly. *Physiol Res.* 2004;53 Suppl 1: S213–23. PMID: 15119951.
6. Rak M, Bénit P, Chrétien D, Bouchereau J, Schiff M, El-Khoury R, Tzagoloff A, Rustin P. Mitochondrial cytochrome c oxidase deficiency. *Clin Sci (Lond).* 2016 Mar;130(6):393–407. doi: 10.1042/CS20150707. PMID: 26846578; PMCID: PMC4948581.
7. Sinkler CA, Kalpage H, Shay J, Lee I, Malek MH, Grossman LI, Hüttemann M. Tissue- and Condition-Specific Isoforms of Mammalian Cytochrome c Oxidase Subunits: From Function to Human Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1534056. doi: 10.1155/2017/1534056. Epub 2017 May 16. PMID: 28593021; PMCID: PMC5448071.
8. Vondrackova A, Vesela K, Hansikova H, Docekalova DZ, Rozsypalova E, Zeman J, Tesarova M. High-resolution melting analysis of 15 genes in 60 patients with cytochrome-c oxidase deficiency. *J Hum Genet.* 2012 Jul;57(7):442–8. doi: 10.1038/jhg.2012.49. Epub 2012 May 17. PMID: 22592081.

2.2.1.5. Мітохондріальні захворювання, обумовлені мутаціями структурних генів субдиниць і факторів збірки комплексу V

Первинний дефіцит АТФ-синтази трапляється найрідше, порівняно з ПМЦ, асоційованими з первинними порушеннями інших компонентів МДЛ.

2.2.1.5.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з первинними порушеннями функціонування комплексу V

Захворювання, зумовлені первинним дефіцитом АТФ-синтази, в більшості випадків характеризуються тяжким перебігом, значним лактацидозом, високим рівнем екскреції 3-метилглутаконової кислоти з сечею та раннім летальним виходом (табл. 50).

Таблиця 50

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, обумовлених мутаціями генів структурних субодиниць та факторів збирання комплексу V

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект субодиниці альфа АТФ-синтази F_1F_0		
ATP5F1A	c.620G>A	Дефіцит мітохондріального комплексу V, ядерний тип 4 A (mitochondrial complex V deficiency nuclear type 4A – MC5DN4A). Енцефалопатія з лактацидозом та гіперамоніємією. Маніфестація захворювання відзначається в періоді раннього дитинства, з віком відбувається спонтанне зникання клінічної симптоматики при збереженні помірного лактацидозу
	c.985C>T	Дефіцит мітохондріального комплексу V, ядерний тип 4B (MC5DN4B). Неонатальна летальна енцефалопатія, що супроводжується високо-рефрактерними судомами та нападами апное, без лактацидозу
	c.962A>G	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 22 (combined oxidative phosphorylation deficiency 22 – COXPD22). Основними ознаками COXPD22 є мікроцефалія, судомний синдром, м'язова гіпотонія, первинна легенева гіпертензія, серцева недостатність та гіпераланіємія в період новонародженості. Прогноз вкрай несприятливий
Дефект субодиниці дельта АТФ-синтази F_1F_0		
ATP5F1D	c.245C>T, c.317T>G	Дефіцит мітохондріального комплексу V ядерний тип 5 (MC5DN5). Сидром MC5DN5 проявляється епізодами летаргії, які індукуються рекурентними

Закінчення табл. 50

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
		гострими захворюваннями, на тлі метаболічного ацидозу, гіперамоніємії та 3-метилглутаконової та 3-метилглутарової ацидурії
Дефект субодиниці епсилон АТФ-синтази F_1F_0		
ATP5F1E	c.35A>G	Дефіцит мітохондріального комплексу V, ядерний тип 3 (MC5DN3). У хворих з MC5DN3 у ранньому періоді дитинства відзначаються м'язова гіпотонія, лактатацидоз, 3-метилглутаконова ацидурія та інтермітуюча гіперамоніємія. Надалі розвиваються глобальна затримка психомоторного розвитку, помірна розумова відсталість, генералізовані тоніко-клонічні пароксизми, периферична нейропатія та приглухуватість
Дефект мембранної субодиниці АТФ-синтази F_1F_0		
ATP5MD	c.87+1G>C	Дефіцит мітохондріального комплексу V, ядерний тип 6 (C5DN6). Схильність до розвитку шизофренії
Дефект фактору 2 збирання мітохондріального комплексу АТФ-синтази F_1F_0		
ATPAF2	c.280T>A	Дефіцит мітохондріального комплексу V, ядерний тип 1 (MC5DN1). Тяжка неонатальна енцефалопатія з раннім летальним кінцем. З перших днів життя у хворих з MC5DN1 спостерігається тяжкий лактатацидоз, м'язова гіпотонія, респіраторний дистрес та 3-метилглутаконова ацидурія. Характерними особливостями хворих на MC5DN1 вважають наявність черепно-лицевих дисморфій, таких як: мікроцефалія, перенісся, яке виступає, ретрогнатія, дистопія вушних раковин. Прогноз несприятливий
Дефект трансмембранного протеїну 70		
TMEM70	c.317-2A>G	Дефіцит мітохондріального комплексу V, ядерний тип 2 (MC5DN2). Енцефалокардіоміопатія, лактатацидоз з фатальним виходом. З перших днів життя у хворих на MC5DN2 відзначають мікроцефалію, важку м'язову гіпотонію, гіпертрофічну кардіоміопатію, лактацидоз, гіперамоніємію та 3-метилглутаконову ацидурію. Прогноз несприятливий

2.2.1.5.2. Особливості терапії

Для лікування хворих з первинним дефіцитом АТФ-синтази рекомендується використовувати антиоксидантні препарати, такі як N-ацетилцистеїн та дигідроліпоєва кислота.

Рекомендована література

Das AM. Regulation of the mitochondrial ATP-synthase in health and disease. *Mol Genet Metab.* 2003 Jun;79(2):71–82. doi: 10.1016/s1096-7192(03)00069-6. PMID: 12809636.

1. Dautant A, Meier T, Hahn A, Tribouillard-Tanvier D, di Rago JP, Kucharczyk R. ATP Synthase Diseases of Mitochondrial Genetic Origin. *Front Physiol.* 2018 Apr 4;9:329. doi: 10.3389/fphys.2018.00329. PMID: 29670542; PMCID: PMC5893901.
2. Del Dotto V, Musiani F, Baracca A, Solaini G. Variants in Human ATP Synthase Mitochondrial Genes: Biochemical Dysfunctions, Associated Diseases, and Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 13;25(4):2239. doi: 10.3390/ijms25042239. PMID: 38396915; PMCID: PMC10889682.
3. Galber C, Carissimi S, Baracca A, Giorgio V. The ATP Synthase Deficiency in Human Diseases. *Life (Basel).* 2021 Apr 8;11(4):325. doi: 10.3390/life11040325. PMID: 33917760; PMCID: PMC8068106.
4. Jonckheere AI, Smeitink JA, Rodenburg RJ. Mitochondrial ATP synthase: architecture, function and pathology. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Mar;35(2):211–25. doi: 10.1007/s10545-011-9382-9. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21874297; PMCID: PMC3278611.
5. Jonckheere AI, Smeitink JA, Rodenburg RJ. Mitochondrial ATP synthase: architecture, function and pathology. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Mar;35(2):211–25. doi: 10.1007/s10545-011-9382-9. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21874297; PMCID: PMC3278611.
6. Tauchmannová K, Pecinová A, Houštek J, Mráček T. Variability of Clinical Phenotypes Caused by Isolated Defects of Mitochondrial ATP Synthase. *Physiol Res.* 2024 Aug 31;73(Suppl 1): S243-S278. doi: 10.33549/physiolres.935407. Epub 2024 Jul 17. PMID: 39016153; PMCID: PMC11412354.

7. Wang L, Yang Z, He X, Pu S, Yang C, Wu Q, Zhou Z, Cen X, Zhao H. Mitochondrial protein dysfunction in pathogenesis of neurological diseases. *Front Mol Neurosci*. 2022 Sep 7;15:974480. doi: 10.3389/fnmol.2022.974480. PMID: 36157077; PMCID: PMC9489860.

2.2.2. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ДИНАМІКИ

Мітохондріальна динаміка, включаючи злиття, ділення та деградацію мітохондрій, значною мірою визначає можливості загального пулу мітохондрій підтримувати на оптимальному рівні енергозабезпечення клітини. Процеси швидкого злиття та ділення, які визначають морфофункціональний характер мітохондрій, регулюються ГТФазами сімейства динамінів. Серед різноманітних молекулярних учасників процесів злиття та ділення мітохондрій ключове місце займають: ГТФаза, подібна до мітохондріального динаміну OPA1, мітофузин MFN2, протеїн, DNМ1L, мітохондріальний фактор ділення MFF, пухлинний білок p53 (tumor protein p53 – TP53). Визначальну роль у злитті мітохондрій відіграють ГТФаза OPA1, мітофузини MFN1, MFN2, у діленні – протеїн DNМ1L. Пухлинний білок p53 інгібує активність мітофагії.

2.2.2.1. Клінічна характеристика захворювань, обумовлених порушенням мітохондріальної динаміки

Більшість мутацій генів факторів, що забезпечують мітохондріальну динаміку, асоційовані з розвитком атрофії зорового нерва. Найтяжчий перебіг захворювання пов'язаний з мутаціями гена *TP53* (табл. 51).

Таблиця 51

**Коротка характеристика мітохондріальних захворювань,
зумовлених порушенням реплікації мтДНК**

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект ГТФази, подібної до мітохондріального динаміну		
OPA1	c.616C>T	Атрофія зорового нерва, розумова відсталість, порушення слуху
	c.852T>A	OPA1-пов'язана аутосомно-домінантна форма атрофії зорового нерва. Маніфестує в підлітковому віці чи ранньому періоді дорослого життя
	c.1601T>G	OPA1-пов'язана енцефаломіопатія. Це аутосомно-рецесивна форма атрофії зорового нерва, що супроводжується розвитком енцефаломіопатії. Перші ознаки захворювання спостерігаються в ранньому періоді дитинства
	c.1601T>G	Синдром виснаження мтДНК 14 типу (mitochondrial DNA depletion syndrome-14 – MTDPS14). У хворих спостерігається м'язова гіпотонія, периферична гіпертонія, глибока затримка психомоторного розвитку, гіпертрофічна кардіоміопатія, яка прогресує, атрофія зорових нервів та нормальний рівень лактату. Ранній летальний вихід
	c.1635C>G, c.1705+1G>T	Синдром Бера (Behr syndrome – BEHS; ORPHA:1239) який являє собою OPA1-обумовлену аутосомно-рецесивну форму атрофії зорового нерва. Захворювання починається в перші роки життя й може супроводжуватися розвитком нейропатії та спіноцеребелярної дегенерації
	c.2823delAGTT, p.Arg290Gln, p.Arg857, p.Asp438Val, p.Arg52*, p.Lys212Argfs*4, p.Thr381_Asn404del, p.Phe747Leufs*53, p.Arg366*, p.Arg247His, p.Gln31*, p.Asp438Gly, p.Arg932Cys	Аутосомно-домінантна атрофія зорового нерва

Продовження табл. 51

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект мітофузину 2		
MFN2	p.Trp740Ser, p.Leu76Pro, p.Arg280His, p.Pro251Ala, p.Arg94Gln, p.Val69Phe, p.Arg94Gln, p.Arg707Trp, p.Gly176Ser, p.Arg 468His	Хвороба Шарко–Мари–Тута 2А тип (CMTD, type 2A; ORPHA:99946). Захворювання клінічно проявляється дистанційно-залежною периферичною сенсомоторною нейропатією, найчастіше у комбінації з атрофією зорового нерва
	p.Arg104Trp	Хореїчний руховий розлад з раннім початком
Дефект протеїну, подібного до динаміну 1		
DNM1L	c.5A>C, c.575C>A	Ізольована атрофія зорового нерва 5 типу
	c.106A>G	Атаксія, когнітивні порушення, лактатацидоз
	c.176C>A	Синдроми мікроцефалії, атрофії зорового нерва, поліорганної недостатності, лактатацидозу. Летальна форма
	c.346_347delGA, c.385_386del, c.1084G>A, c.1085G>A	Аутосомно-рецесивна енцефалопатія через дефектне мітохондріальне та пероксисомальне ділення 1 типу (encephalopathy due to defective mitochondrial and peroxisomal fission-1, autosomal recessive – EMPF1). Епілептична енцефалопатія, яка викликає глобальний регрес нервово-психічного розвитку
	c.1207C>T	Рефрактерна форма епілепсії в поєднанні з розумовою відсталістю
	c. 1228G>A	Летальна кардіопатія
Дефект мітохондріального фактора ділення		
MFF	c.892C>T, c.1009T>C	Енцефалопатія через дефектне мітохондріальне і пероксисомальне ділення 2 типу (encephalopathy due to defective mitochondrial and peroxisomal fission-2 – EMPF2). Фенотип, подібний до синдрому Лея
	c.629A>T	Спадкова моторна та сенсорна нейропатія
	c.2119C>T	Множинний симетричний ліпоматоз з периферичною нейропатією

Закінчення табл. 51

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект пухлинного білка p53		
TP53	c.425C>T	Фенотип, подібний до синдрому Лея
	c.1022T>C	Мостомозочкова гіпоплазія з летальним виходом у періоді новонародженості
	c.413T>G	Міоклонічна атаксія, що прогресує

Порушення мітохондріальної динаміки також асоційовані з хворобами Альцгеймера, Паркінсона та Гентінгтона.

2.2.2.2. Особливості терапії

При лікуванні захворювань, зумовлених первинними порушеннями мітохондріальної динаміки, рекомендується призначення мітохондріальних комплексів і заходів посиндромної терапії.

Рекомендована література

1. Chan DC. Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease. *Annu Rev Pathol.* 2020 Jan 24;15:235–259. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31585519.
2. Chandhok G, Lazarou M, Neumann B. Structure, function, and regulation of mitofusin-2 in health and disease. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2018 May;93(2):933–949. doi: 10.1111/brv.12378. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29068134; PMCID: PMC6446723.
3. Hoppins S, Lackner L, Nunnari J. The machines that divide and fuse mitochondria. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:751–80. doi: 10.1146/annurev.biochem.76.071905.090048. PMID: 17362197.
4. Navaratnarajah T, Anand R, Reichert AS, Distelmaier F. The relevance of mitochondrial morphology for human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2021 May;134:105951. doi: 10.1016/j.biocel.2021.105951. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33610749.
5. Oliver D, Reddy PH. Dynamics of Dynamin-Related Protein 1 in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Cells.*

- 2019 Aug 23;8(9):961. doi: 10.3390/cells8090961. PMID: 31450774; PMCID: PMC6769467.
6. Sun F, Fang M, Zhang H, Song Q, Li S, Li Y, Jiang S, Yang L. Drp1: Focus on Diseases Triggered by the Mitochondrial Pathway. *Cell Biochem Biophys*. 2024 Jun;82(2):435–455. doi: 10.1007/s12013-024-01245-5. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38438751.
 7. Sun K, Jing X, Guo J, Yao X, Guo F. Mitophagy in degenerative joint diseases. *Autophagy*. 2021 Sep;17(9):2082–2092. doi: 10.1080/15548627.2020.1822097. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32967533; PMCID: PMC8496714.
 8. Tábara LC, Segawa M, Prudent J. Molecular mechanisms of mitochondrial dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024 Oct 17. doi: 10.1038/s41580-024-00785-1. Epub ahead of print. PMID: 39420231.
 9. Yapa NMB, Lisnyak V, Reljic B, Ryan MT. Mitochondrial dynamics in health and disease. *FEBS Lett*. 2021 Apr;595(8):1184–1204. doi: 10.1002/1873-3468.14077. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33742459.
 10. Yoo SM, Jung YK. A Molecular Approach to Mitophagy and Mitochondrial Dynamics. *Mol Cells*. 2018 Jan 31;41(1):18–26. doi: 10.14348/molcells.2018.2277. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29370689; PMCID: PMC5792708.
 11. Zhang Z, Bie X, Chen Z, Liu J, Xie Z, Li X, Xiao M, Zhang Q, Zhang Y, Yang Y, Li D. A novel variant of DNMT1L expanding the clinical phenotypic spectrum: a case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2024 Feb 10;24(1):104. doi: 10.1186/s12887-023-04442-y. PMID: 38341530; PMCID: PMC10858475.
 12. Zou T, Ye B, Chen K, Zhang A, Guo D, Pan Y, Ding R, Hu H, Sun X, Xiang M. Impacts of impaired mitochondrial dynamics in hearing loss: Potential therapeutic targets. *Front Neurosci*. 2022 Oct 5;16:998507. doi: 10.3389/fnins.2022.998507. PMID: 36278017; PMCID: PMC9579438.

2.2.3. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ МІТОФАГІЇ

Основним механізмом елімінації мітохондрій є аутофагія мітохондрій – мітофагія, за допомогою якої відбувається селективна деградація дисфункціональних або надлишкових мітохондрій.

Порушення функціонування механізмів, що регулюють активність мітофагії, супроводжується розвитком різних патологічних процесів: зниження активності мітофагії призводить до порушень OXPHOS, надлишкової продукції АКМ та виникнення оксидативного стресу, а надмірна деградація мітохондрій – до клітинного енергодефіциту.

2.2.3.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями мітофагії

Суперактивність мітофагії характерна для синдрому MELAS, дефіциту комплексу I та хвороби Альцгеймера. При синдромі MELAS та дефіциті активності комплексу I МДЛ ушкодження мембран мітохондрій, зумовлене надмірною продукцією АКМ, що індукують масову мітофагію, яка може поставити під загрозу життєздатність клітин.

Мутації протеїну PRKN, характерні для хвороби Паркінсона, супроводжуються зниженням активності мітофагії 2 типу, особливо в клітинах чорної субстанції, індукуючи характерні клінічні прояви захворювання. Дефіцит активності кінази PRKN також супроводжується: 1) порушенням відтоку кальцію з мітохондрій, що призводить до зниження активності МДЛ та 2) зниженням стресостійкості нейронів.

2.2.3.2. Особливості терапії

Незважаючи на значну роль порушень мітофагії у розвитку ПМЦ, нині опубліковано лише кілька досліджень ефективності модуляторів мітофагії. При терапії ПМЦ вибір лікарських засобів залежить від характеру порушень активності мітофагії (табл. 52).

Таблиця 52

Модулятори мітофагії

Лікарські засоби	Показання
Інгібітори мітофагії	
5-аміноімідазол-4-карбоксамід рибозид (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribo- side – AICAR)	Синдром MELAS
Коензим Q10	Синдром MELAS
Ідебенон	Захворювання, зумовлені порушенням функціонування комплексу I, зокрема синдроми Лея, LHON
Активатори мітофагії	
Метформін (активатор мітофагії 2 типу)	Хвороба Паркінсона
Нотогінсенсозид R1	Діабетична ретинопатія
Деубіквітинуючі ферменти	Нейродегенеративні захворювання

Рекомендована література

1. Doblado L, Lueck C, Rey C, Samhan-Arias AK, Prieto I, Stacchiotti A, Monsalve M. Mitophagy in Human Diseases. Int J Mol Sci. 2021 Apr 9;22(8):3903. doi: 10.3390/ijms22083903. PMID: 33918863; PMCID: PMC8069949.
2. Dombi E, Mortiboys H, Poulton J. Modulating Mitophagy in Mitochondrial Disease. Curr Med Chem. 2018;25(40):5597–5612. doi: 10.2174/0929867324666170616101741. PMID: 28618992.
3. Kerr JS, Adriaanse BA, Greig NH, Mattson MP, Cader MZ, Bohr VA, Fang EF. Mitophagy and Alzheimer's Disease: Cellular and Molecular Mechanisms. Trends Neurosci. 2017 Mar;40(3):151–166. doi: 10.1016/j.tins.2017.01.002. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28190529; PMCID: PMC5341618.
4. Lin DS, Huang YW, Ho CS, Hung PL, Hsu MH, Wang TJ, Wu TY, Lee TH, Huang ZD, Chang PC, Chiang MF. Oxidative Insults and Mitochondrial DNA Mutation Promote Enhanced Autophagy and Mitophagy Compromising Cell Viability in Pluripotent Cell Model of Mitochondrial Disease. Cells. 2019 Jan 17;8(1):65. doi: 10.3390/cells8010065. PMID: 30658448; PMCID: PMC6356288.

5. Lu Y, Li Z, Zhang S, Zhang T, Liu Y, Zhang L. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation. *Theranostics*. 2023 Jan 1;13(2):736–766. doi: 10.7150/thno.79876. PMID: 36632220; PMCID: PMC9830443.
6. Ng MYW, Wai T, Simonsen A. Quality control of the mitochondrion. *Dev Cell*. 2021 Apr 5;56(7):881–905. doi: 10.1016/j.devcel.2021.02.009. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33662258.
7. Pradeepkiran JA, Reddy PH. Defective mitophagy in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2020 Dec;64:101191. doi: 10.1016/j.arr.2020.101191. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33022416; PMCID: PMC7710581.
8. Sun K, Jing X, Guo J, Yao X, Guo F. Mitophagy in degenerative joint diseases. *Autophagy*. 2021 Sep;17(9):2082–2092. doi: 10.1080/15548627.2020.1822097. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32967533; PMCID: PMC8496714.

2.2.4. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ ПІДТРИМАННЯ СТАБІЛЬНОСТІ І РЕПЛІКАЦІЇ мтДНК

Мутації генів, які беруть участь у синтезі мітохондріальних дезоксирибонуклеозидтрифосфатів та реплікації мтДНК, призводять до розвитку синдромів виснаження мтДНК (mitochondrial DNA depletion syndrome – MTDPS). Розрізняють декілька фенотипічних груп MTDPS, які характеризуються переважно гепатоцеребральною, енцефаломіопатичною, нейрогастроінтестинальною або міопатичною симптоматикою (табл. 53).

Таблиця 53

Синдроми виснаження мітохондріальної ДНК

Мutowаний ген	Синдром виснаження мтДНК	Клінічна назва
Гепатоцеребральні синдроми		
DGUOK	MTDPS3	Синдром Альперса–Гуттенлохера
MPV17	MTDPS6	
POLG	MTDPS4A	
TFAM	MTDPS15	
TWNK	MTDPS7	
Енцефаломіопатичні синдроми		
FBXL4	MTDPS13	FBXL4-пов’язана енцефаломіопатія
OPA1	MTDPS14	Енцефалокардіоміопатія
RRM2B	MTDPS8A	Енцефаломіопатія з тубулопатією
SUCLA2	MTDPS5	Енцефаломіопатія з метилмалоноювою ацидурією
SUCLG1	MTDPS9	Енцефаломіопатія з метилмалоноювою ацидурією
Нейрогастроінтестинальні синдроми		
POLG	MTDPS4B	Синдром MNGIE
RRM2B	MTDPS8B	
TYMP	MTDPS1	
Міопатичні синдроми		
AGK	MTDPS10	Синдром Сенгерса
MGME1	MTDPS11	MGME1-пов’язана прогресивна зовнішня офтальмоплегія
SLC25A4	MTDPS12A, MTDPS12B	Аутосомно-домінантна кардіоміопатія
TK2	MTDPS2	TK2-пов’язана міопатія

2.2.4.1. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням підтримки нуклеотидного пулу мтДНК

У синтезі мітохондріальних дезоксирибонуклеозидтрифосфатів бере участь небагата група протеїнів, що кодуються генами ядерної ДНК, такими як: ген 4-амінобутиратамінотрансферази (4-aminobutyrate aminotransferase – ABAT), ген дезоксигуанозинкінази (deoxyguanosine kinase – DGUOK), ген р53-індукованої малої субодиниці рибонуклеотидредуктази (ribonucleotide reductase

regulatory TP53 inducible subunit M2B – *RRM2B*), ген дезоксинуклеозидтрифосфаттрифосфогідролази 1, що містить домени SAM та HD (SAM and HD domain containing deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase 1 – *SAMHD*), ген АДФ-утворюючої субодиниці β сукцинат-КоА-лігази (succinate-CoA ligase ADP-forming subunit beta – *SUCLA2*); ген ГДФ-утворювальних субодиниць β сукцинат-КоА-лігази (succinate-CoA ligase GDP-forming subunit beta – *SUCLG*); ген тимідинкінази 2 (thymidine kinase 2 – *TK2*), ген каталітичної одиниці ДНК-полімерази *POLG*, ген тимідинфосфорилази (thymidine phosphorylase – *TYMP*).

Першими ферментами, які беруть участь у порятунку нуклеотидів у мітохондріях, є *TK2* та *DGUOK*. Тимідинкіназа 2 трансформує дезокситимідин (deoxythymidine – dThd), дезоксицитидин (deoxycytidine – dCtd) в дезокситимідинмонофосфат (deoxythymidine monophosphated – dTMP) та дезоксицитидинмонофосфат (deoxycytidine monophosphate – dCMP) відповідно. У той час як дезоксигуанозинкіназа конвертує дезоксигуанозин (deoxyguanosine – dGuo) і дезоксиаденозин (deoxyadenosine – dAdo) в дезоксигуанозинмонофосфат (deoxyguanosine monophosphate – dGMP) і дезоксиаденозинмонофосфат (deoxyadenosine monophosphate – dAMP) відповідно. У конвертації dThd в dTMP також бере участь тимідинфосфорилаза. Утворені дезоксинуклеотидмонофосфати конвертуються під впливом нуклеотидмонофосфаткінази в дезоксинуклеотиддифосфати, які під впливом нуклеотиддифосфаткінази конвертуються в дезоксинуклеотидтрифосфати. Нуклеотиддифосфаткіназа функціонує в комплексі з сукциніл-КоА-лігазою та з 4-амінобутиратамінотрансферазою. Дезоксинуклеотидтрифосфати використовуються ДНК-полімеразою γ , яка за участю *TWNK* синтезує молекули мтДНК (рис. 85).

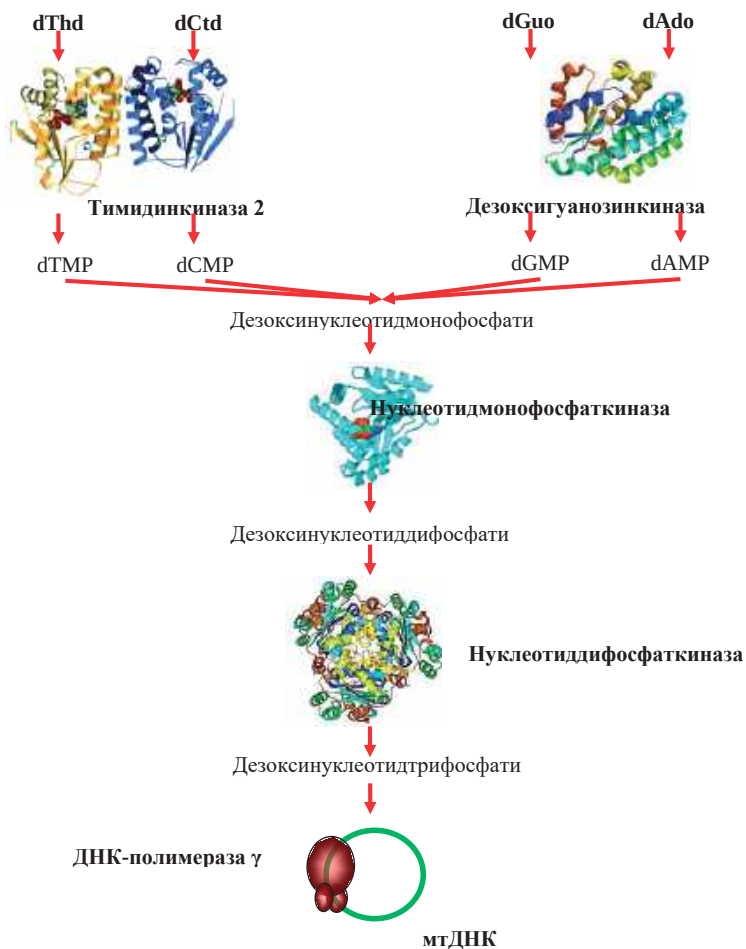


Рис. 85. Шлях порятунку нуклеотидів у мітохондріях

Транспортування нуклеотидів у мітохондріальному просторі здійснює протеїн MPV17 внутрішньої мембрани мітохондрій (mitochondrial inner membrane protein MPV17 – MPV17), а підтримання цілісності молекули мтДНК – протеїн 4, що містить F-бокс і багатий на лейцинові повтори (F-box and leucine rich repeat protein 4 – FBXL4).

2.2.4.1.1. Клінічна характеристика захворювань, обумовлених порушенням підтримки нуклеотидного пулу

Мутації генів цієї групи високо асоційовані з певними клінічними фенотипами MTDPS. Так, мутації гена *TK2* пов'язані переважно з міопатіями; мутації генів *SUCLA2*, *SUCLG1*, *ABAT* – з енцефаломіопатіями; мутації гена *RRM2B* – з енцефаломіопатіями, які характеризуються ранньою маніфестацією; мутації генів *DGUOK*, *MPV17* – з комбінацією міопатій з нейропатіями та ураженням печінки; мутації гена *TWNK* – з тяжкими проявами мітохондріальних розладів у неонатальному періоді життя; мутації гена *RRM2B*, *TYMP* – з нейрогастроінтестинальними розладами (табл. 54).

Таблиця 54

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, обумовлених порушенням механізмів підтримання нуклеотидного пулу

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Порушення шляхів порятунку мітохондріальних нуклеотидів		
Дефект тимідинкінази 2		
<i>TK2</i>	c.604_606AAG (45%), c.323C>T, 388C>T, c.415G>A, 623A>G	TK2-пов'язана мітохондріальна міопатія (міопатична форма MTDPS, MTDPS 2 типу), яка маніфестує в періоді дитячого віку. Її основними клінічними ознаками є: тяжка прогресуюча міопатія проксимальних відділів кінцівок, слабкість лицевих м'язів, бульбарні розлади у вигляді дизартрії та дисфагії, підвищення рівня концентрації креатинфосфокінази в сироватці крові. Також характерно підвищення рівня концентрації GDF-15 (> 1000 пг/мл) FGF-21 (>100–1000 пг/мл). Гістологічні особливості м'язів характеризуються наявністю у 100 % біопатів численних RRF, COX-негативних волокон. Відносний вміст COX-негативних волокон коливається від 5 до 15 %. Хворим рекомендується нуклеозидна шунтуюча терапія

Продовження табл. 54

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект дезоксигуанозинкінази		
DGUOK	c.444–62C>A	DGUOK-пов'язаний гепатоцеребральний синдром (гепатоцеребральна форма MTDPS, MTDPS 3 типу). Для цього синдрому характерні патогномічна затримка внутрішньоутробного розвитку, мікроцефалія, низька маса тіла при народженні, прогресуюча печінкова недостатність (блювання, жовтяниця, гепатоспленомегалія, асцит), м'язова гіпотонія, судоми
	c.235C>T	MTDPS 3 типу, ліванський варіант
Дефект АДФ-утворювальної субодиниці β сукцинат-КоА-лігази		
SUCLA2	IVS4+1G>A, c.308C>A, c.534+1G>A, c.751G>A, c.850C>T + c.352G>A, c.998A>G, c.970G>A, c.985A>G	Енцефаломіопатія з метилмалоноюватою ациду-рією (SUCLA2-пов'язана енцефаломіопатична форма MTDPS, MTDPS 5 типу). Захворювання може розпочатися як з перших днів життя, так і в періоді до шестирічного віку (у середньому у двомісячному віці). Спостерігається гіпотонія та атрофія м'язів, рухова загальмованість, нейросенсорна приглухуватість, постнатальна затримка розвитку довжини тіла. Також характерні блефароптоз, хореоатетоз, офтальмоплегія та епілепсія. Патогномічною ознакою MTDPS 5 типу вважають високий рівень концентрації метилмалонової кислоти в сироватці крові та сечі. Близько 30 % випадків MTDPS 5 типу завершуються летально в період дитячого віку
Дефект ГДФ-утворюючих субодиниць β сукцинат-КоА-лігази		
SUCLG1	c.113_114delAT, c.40A>T, c.137C>T, c.280–1G>A, c.509C>G + c.97+3G>C, c.601A>G, c.626C>A, c.749A>G, c.871G>C	Енцефаломіопатія з метилмалоноюватою ациду-рією (SUCLG1-пов'язана енцефаломіопатична форма MTDPS, MTDPS 9 типу). Маніфестація захворювання відзначається в неонатальний період життя. Відрізняється від SUCLA2-зв'язаної енцефаломіопатичної форми MTDPS більш раннім початком, неонатальним метаболічним кризом і дуже раннім летальним виходом
Дефект 4-амінобутиратамінотрансфери		
ABAT	c.631C>T, c.659G>A, c.1433T>C, c.275G>A	Енцефаломіопатія з підвищеним рівнем продукції ГАМК у головному мозку. Маніфестація синдрому спостерігається в неонатальний період життя. Основними ознаками захворювання є гіпотонія, гіпореклексія, атаксія та судоми

Продовження табл. 54

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Порушення метаболізму цитозольних нуклеотидів		
<i>Дефект ГДФ-утворювальних субодиниць β сукцинат-КоА-лігازی</i>		
<i>TYMP</i>	c.112G>T, c.146T>G, c.263_264del, c.328C>T, c.401C>A, c.623T>G, c.715G>A, c.798_801dupCG-CG p, c.893G>A, c.931G>A, c.931G>T, c.1010_1019del_inAA, c.1067T>C, c.1159G>A, c.1160-2A>C, c.1311delG, c.1319inG, c.1360G>C, c.1382insC, c.1394_1400del, понад 70 мутацій	Мітохондріальна нейрогастроентероцефалопатія (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy – MNGIE, MTDP5 1 типу). Синдром MNGIE характеризується: 1) тяжким порушенням моторики шлунково-кишкового тракту; 2) розвитком кахексії; 3) блефароптозом, офтальмопарезом; 4) периферичною нейропатією; 5) лейкоенцефалопатією. Маніфестація MTDP5 1 зазвичай починається в підлітковому або дорослому періоді життя. Першими симптомами синдрому MNGIE є порушення уваги, зниження гостроти зору та слуху, CPEO, слабкість дистальних м'язів. Надалі розвивається м'язова атрофія, а через рік або більше після початку захворювання виникають немотивовані блювання та діарея, які призводять до зниження маси тіла та, зрештою, кахексії. Необхідно зазначити, що в деяких випадках гастроінтестинальний синдром може бути першим симптомом MNGIE. Як специфічна терапія, можливо, рекомендована трансплантація аlogenних гематопоетичних стовбурових клітин
<i>Дефект p53-індукованої малої субодиниці рибонуклеотидредуктази</i>		
<i>RRM2B</i>	c.210_211insC, c.328C>T, c.368T>C, c.431C>T/c.632G>A, c.846G>C	RRM2B-пов'язана енцефаломіопатія з тубулопатією (MTDP5 8 A типу). Захворювання починається в неонатальному періоді життя або в ранньому дитинстві. Характерні мікроцефалія, гіпотонія м'язів тулуба, порушення ковтання їжі та/або гіпорексія, блефароптоз, фокальні та/або генералізовані судоми, дихальна недостатність. У половини хворих з MTDP5 8A типу відзначається проксимальна тубулопатія (аміноацидурія, глюкозурія), лактацидоз
	c.850 C >T, c.368T>C	RRM2B-пов'язана MNGIE хвороба (MTDP5 8B типу). Зазвичай захворювання маніфестує в ранньому періоді дорослого життя і проявляється прогресуючим блефароптозом, офтальмоплегією, периферичною нейропатією, хронічним блюванням і діареєю, які можуть призвести до розвитку кахексії

Продовження табл. 54

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
<i>RRM2B</i>	c.671 T >G	RRM 2B-пов'язана РЕО. Захворювання проявляється в періоді старшого дитячого віку або в дорослому періоді життя у вигляді прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії. Також характерні когнітивна недостатність, мозочкова атаксія, нейросенсорна приглухуватість, бульбарні розлади
Дефект мерехтливої гелікази мтДНК		
<i>TWNK</i>	c.953C>A, c.1708A>G, c.1186C>T, c.1844 G>C	TWNK-пов'язаний гепатоцеребральний синдром (гепатоцеребральний тип MTDPS, MTDPS 7 типу). Синдром характеризується печінковою недостатністю, затримкою психомоторного розвитку, судомами, м'язовою гіпотонією, периферичною нейропатією, офтальмоплегією, атетозом, мозочковою атаксією, нейросенсорною приглухуватістю, лактатацидозом
	c.1031G>A, c.1061G>C, c.1120C>T, c.1423G>C, c. 1442T>C	Аутосомно-домінантна прогресуюча офтальмоплегія з делеціями мтДНК 3 типу (autosomal dominant progressive ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions-3 – PEOA3)
	c.1196A>G, c.1802G>A	Синдром Педро 5 типу (Perrault syndrome 5 – PRLTS5)
Дефект протеїна MPV17 внутрішньої мембрани мітохондрій		
<i>MPV17</i>	c.280G>C, c.293C>T, c.509C>T, c.451insC	MPV 17-пов'язаний гепатоцеребральний синдром (гепатоцеребральний тип MTDPS, MTDPS 6 типу). Захворювання переважно починається в період раннього дитинства з немотивованих блювання і діареї, які призводять до вираженої білково-енергетичної недостатності. У всіх хворих відзначається гіпоглікемія та лактатацидоз. Протягом кількох тижнів після початку захворювання розвивається печінкова недостатність. Гастроінтестинальний синдром супроводжують м'язова гіпотонія, периферична нейропатія, затримка психомоторного розвитку. Хворі з MPV17-пов'язаним гепатоцеребральним синдромом зазвичай гинуть у перші роки життя
	p.R50Q	MPV17-пов'язаний гепатоцеребральний синдром Навахо (нейрогепатопатія Навахо). Печінкова недостатність проявляється в періоді раннього дитинства. Цей синдром характеризується легшим перебігом, ніж класична форма MPV17-зв'язаного гепатоцеребрального синдрому

Закінчення табл. 54

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
<i>MPV17</i> ,	c.148C>T, c.149G>A, c.191C>G, c.262A>G, c.271_273del3, c.293C>T, c.451dupC, c.509C>T, c.71–2_79del11ins4	MPV17-пов'язана нейроміопатія. Захворювання маніфестує, як правило, в дорослому періоді життя
Дефект каталітичної одиниці ДНК-полімерази		
<i>POLG</i>		Синдром Альперса–Гуттенлохера, полінейропатія, атаксія, РЕО
Дефект протеїну 4, що містить F-бокс і багатого на лейцинові повтори		
<i>FBXL4</i>	c.419T>C, c.1232G>A, c.1555C>T, c.1586C>A, c.1703G>C (описано 47 патогенних варіантів)	FBXL4-пов'язана енцефаломіопатія (енцефаломіопатичний тип MTDPS, MTDPS 13 типу). Клінічними ознаками MTDPS 13 є труднощі годування, мікроцефалія, судоми, гіпертрофічна кардіоміопатія. При біохімічних дослідженнях виявляють лактатацидоз, гіперамоніємію, високий рівень активності трансаміназ у сироватці крові. Синдром перебігає із затримкою психомоторного розвитку

2.2.4.2. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням реплікації мтДНК

Мутації генів, що кодують субодиниці POLG, POLG2 ДНК-полімерази γ , гелікази TWNK, яка мерехтить, та мітохондріальний фактор транскрипції TFAM, що беруть участь у реплікації мтДНК, зумовлюють зниження швидкості реплікації мтДНК, що спричиняє розвиток MTDPS.

2.2.4.2.1. Клінічна характеристика захворювань, обумовлених порушенням реплікації мтДНК

Клінічні прояви захворювань, зумовлених мутаціями генів цієї групи протеїнів, представлені ознаками гепатоцеребрального синдрому, епілепсією, атаксією, РЕО. Вважають, що в усіх хворих, у яких спостерігаються гепатоцеребральний синдром,

міоклонічна або рефрактерна епілепсія, що прогресує, зовнішня офтальмоплегія, необхідно виключити мітохондріальні POLG-асоційовані захворювання. Різні мітохондріальні синдроми, асоційовані з порушенням реплікації мтДНК, маніфестують у різні вікові періоди життя, але чим раніше починається захворювання, тим важчий його подальший перебіг. Так, у неонатальному та періоді раннього дитинства порушення реплікації мтДНК проявляються фатальними розладами міоцереброгепатопатичного спектра (myocerebrohepatopathy spectrum – MCHS), TWNK- та TFAM-пов'язаними гепатоцеребральними формами MTDPs, які закінчуються летально через кілька місяців або років. До ПМЦ з порушеннями реплікації мтДНК, які виникають після першого року життя, належить синдром Альперса–Гуттенлохера (Alpers–Huttenlocher syndrome – AHS); до ПМЦ цієї групи, які маніфестують у підлітковому віці та молодому періоді дорослого життя, належать синдром мітохондріальної нейрогастроenceфалопатії MNGIE; синдром нейропатії атаксичного спектра (ataxia neuropathy spectrum – ANS); синдром сенсорної атаксії, нейропатії, дизартрії та офтальмоплегії (sensory ataxia neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia – SANDO); синдром мітохондріальної рецесивної атаксії (mitochondrial recessive ataxia syndrome – MIRAS), синдром міоклонічної епілепсії міопатичної сенсорної атаксії (myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxia MEMSA); синдром мітохондріальної спіноцеребелярної атаксії з епілепсією (mitochondrial spinocerebellar ataxia with epilepsy – SCAE); синдром зовнішньою офтальмоплегією, що прогресує (progressive external ophthalmoplegia – PEO) (табл. 55).

Таблиця 55

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, зумовлених порушенням реплікації мтДНК

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект каталітичної одиниці ДНК-полімерази g		
POLG	I1185T/A957V	Розлади міоцереброгепатопатичного спектра (MCHS). Захворювання маніфестує в перші місяці життя з невмотивованого частою блювотою і м'язовою гіпотонією. Надалі відзначається регрес психомоторного розвитку та ознаки тяжкого ураження печінки. Летальний вихід настає від печінкової недостатності на першому році життя хворого
	c.1399G>A; c.2243G>C. Близько 180 мутацій	Синдром AHS. Серед когорти хворих на будь-які мутації гена POLG 70% випадків припадає на частку AHS. Синдром Альперса–Гуттенлохера є прогресивною енцефалопатією з важким перебігом в поєднанні з психомоторною регресією, резистентною епілепсією і печінковою недостатністю. Перші ознаки захворювання проявляються, як правило, у вигляді зниження когнітивних здібностей, м'язової гіпотонії та арефлексії у дитини віком 2–4 роки. Надалі у всіх хворих відзначаються прогресуючі розумова відсталість, спастичність і нейропатія, а в більшості хворих виникає епілепсія, напади якої з часом набувають рефрактерності до протисудомних засобів. У хворих з AHS можуть спостерігатися різні форми епілепсії (генералізована, фокальна, міоклонічна, континуально парціальна). Найпоширенішими проявами епілепсії є фокальні напади. Протягом кількох місяців розвиваються спастичні паралізи та атаксія. Також для AHS характерні напади головного болю, рухові розлади (міоклонус і хореоатетоз), інсульти та інсультоподібні епізоди, паркінсонізм, коркова втрата зору або атрофія зорового нерва, ретинопатія та нейросенсорна приглухуватість. Ураження печінки протягом кількох місяців швидко прогресує до термінальної стадії печінкової недостатності. У хворих з AHS відзначається лактацидоз, високий рівень концентрації білка у спинно-мозковій рідині (понад 100 мг/дл). Рівень ферментативної активності ДНК-полімерази у скелетних м'язах або печінці не перевищує 10%. Тривалість життя становить від 3 місяців до 12 років з моменту появи перших симптомів

Продовження табл. 55

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
<i>POLG</i>	c.2391G>T	Синдром MNGIE
	W748S, A467T	Синдром атаксії та нейропатії. Клінічно синдром проявляється у дорослому періоді життя та характеризується мозочковою атаксією в поєднанні з периферичною нейропатією. Також у хворих можуть спостерігатися офтальмоплегія, дизартрія, судоми. Нейропатії атаксичного спектра включають синдроми MIRAS і SANDO
	c.1399 G >A, c.2243 G >C	Синдром SANDO
	c.1399G>A, c.2243G>C	Синдром MIRAS. Синдром клінічно характеризується розвитком ранньої атаксії та периферичної нейропатії. У хворих із синдромом MIRAS можуть спостерігатися когнітивні порушення, рухові розлади, офтальмоплегія, напади головного болю, епілепсія. Патогномонічний високий рівень вмісту FGF-21 у сироватці крові
	c.1399G>A, c.2425A>G	Синдром MEMSA. У хворих з синдромом MEMSA відзначається поєднання мозочкової атаксії, сенсорної нейропатії та дистальної або проксимальної міопатії. Пізніше до цієї клінічної триади приєднуються фокальні судомні напади, які поступово стають розповсюдженими та рефрактерними до антиконвульсивної терапії. Синдром MEMSA включає синдром SCAE
	c.752C>T, c.1399G>A, c.1760C>T, c.1796C>T, c.2243G>C, c.2542G>A	POLG-пов'язана РЕО. Вважають, що 25 % випадків РЕО обумовлено мутаціями гена <i>POLG</i> . Аутосомно рецесивна форма РЕО характеризується офтальмоплегією та блефароптозом, які виникають, як правило, у підлітковому віці або найближчим часом після нього. Аутосомно-домінантна форма РЕО проявляється в дорослому періоді життя і часто поєднується з депресією, атаксією, нейропатією, нейросенсорною приглухуватістю, гіпогонадизмом
<i>POLG2</i>	Дефект аксесуарної субодиниці 2 ДНК-полімерази	
	c.544C>T	Синдром виснаження мтДНК, печінковий тип MTDPS, MTDPS 16A типу
	c.1207_1208ins24	POLG2-пов'язана міопатія. Патогномонічними ознаками POLG2-зв'язаної міопатії вважають слабкість проксимальних м'язів, непереносимість фізичного навантаження, офтальмоплегію та прогресуючий блефароптоз

Закінчення табл. 55

Коротка клінічна характеристика синдрому		
Причинно-значущий ген	Мутації	
	с.1297G>T	Синдром виснаження мтДНК, нейроофтальмологічний тип MTDPS, MTDPS 16 В типу
	с.1352G>A, с.1423delTT	Типова зовнішня офтальмоплегія 4 типу з пізнім початком, яка прогресує (progressive external ophthalmoplegia 4 – PEOA4)
Дефект мітохондріального фактора транскрипції A		
TFAM	с.533C>T	TFAM-пов'язаний гепатоцеребральний тип MTDPS, MTDPS 15 типу

2.2.4.3. Особливості терапії

На сьогодні відсутні терапевтичні рекомендації щодо ведення хворих з цією групою захворювань, які б мали достатній рівень доказовості. Рекомендують призначення мітохондріальних комплексів та проведення посиндромної терапії.

Рекомендована література

1. Cohen BH, Chinnery PF, Copeland WC. POLG-Related Disorders. 2010 Mar 16 [updated 2024 Feb 29]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301791.
2. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. *Neurotherapeutics*. 2013 Apr;10(2):186–98. doi: 10.1007/s13311-013-0177-6. PMID: 23385875; PMCID: PMC3625391.
3. El-Hattab AW, Scaglia F. SUCLA2-Related Mitochondrial DNA Depletion Syndrome, Encephalomyopathic Form with Methylmalonic Aciduria. 2009 May 26 [updated 2017 May 18]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301762.
4. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Phenotypic and Genotypic Heterogeneity of RRM2B Variants. *Neuropediatrics*. 2018 Aug;49(4):231–237. doi: 10.1055/s-0037-1609039. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29241262.
5. Habibzadeh P, Silawi M, Dastsooz H, Bahramjahan S, Ezzatzadegan Jahromi S, Ostovan VR, Yavarian M, Mofatteh M, Faghihi MA. Clinical and molecular characterization of a patient with mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. *BMC Gastroenterol*. 2020 May 8;20(1):142. doi: 10.1186/s12876-020-01280-5. PMID: 32384880; PMCID: PMC7206720.
6. Hammans SR MD. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy disease (MNGIE). *Pract Neurol*. 2020 Sep 26:

- practneurol-2020–002558. doi: 10.1136/practneurol-2020-002558. Epub ahead of print. PMID: 32980811.
7. Hirano M. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy Disease. 2005 Apr 22 [updated 2016 Jan 14]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301358.
 8. Holve S, Hu D. The long-term outcomes after liver transplantation in MPV-17 deficiency (Navajo Neurohepatopathy) are poor. *Pediatr Transplant*. 2023 May;27(3): e14437. doi: 10.1111/petr.14437. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36358014.
 9. Jankowska I, Czubkowski P, Rokicki D, Lipiński P, Piekutowska-Abramczuk D, Ciara E, Płoski R, Kaliciński P, Szymczak M, Pawłowska J, Socha P. Acute liver failure due to DGUOK deficiency-is liver transplantation justified? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Jan;45(1):101408. doi: 10.1016/j.clinre.2020.02.018. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278775.
 10. Lancaster MS, Graham BH. Succinyl-CoA Synthetase Dysfunction as a Mechanism of Mitochondrial Encephalomyopathy: More than Just an Oxidative Energy Deficit. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 27;24(13):10725. doi: 10.3390/ijms241310725. PMID: 37445899; PMCID: PMC10342173.
 11. Lim AZ, McFarland R, Taylor RW, Gorman GS. RRM2B Mitochondrial DNA Maintenance Defects. 2014 Apr 17 [updated 2021 Jun 24]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 24741716.
 12. Löllgen S, Weiher H. The role of the Mpv17 protein mutations of which cause mitochondrial DNA depletion syndrome (MDDS): lessons from homologs in different species. *Biol Chem*. 2015 Jan;396(1):13–25. doi: 10.1515/hsz-2014-0198. PMID: 25205723.
 13. Nicholas Russo S, Shah EG, Copeland WC, Koenig MK. A new pathogenic POLG variant. *Mol Genet Metab Rep*. 2022 Jul 12;32:100890. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100890. Erratum in: *Mol Genet Metab Rep*. 2023 Jan 31;34:100958. PMID: 35860755; PMCID: PMC9289853.

14. Nurminen A, Farnum GA, Kaguni LS. Pathogenicity in POLG syndromes: DNA polymerase gamma pathogenicity prediction server and database. *BBA Clin.* 2017 Apr 18;7:147–156. doi: 10.1016/j.bbacli.2017.04.001. PMID: 28480171; PMCID: PMC5413197.
15. Pizzamiglio C, Hanna MG, Pitceathly RDS. Primary mitochondrial diseases. *Handb Clin Neurol.* 2024;204:53–76. doi: 10.1016/B978-0-323-99209-1.00004-1. PMID: 39322395.
16. Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nat Rev Neurol.* 2019 Jan;15(1):40–52. doi: 10.1038/s41582-018-0101-0. PMID: 30451971; PMCID: PMC8796686.
17. Rose HR, Al Khalili Y. Alpers-Huttenlocher Syndrome. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31082010.

2.2.5. ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ ТРАНСЛЯЦІЇ МИТОХОНДРІАЛЬНИХ ГЕНІВ

Машинерією трансляції в мітохондріях, як і в цитоплазмі, є рибосоми. Рибосоми мітохондрій дістали назву «міторибосоми». Усі структурні протеїнові одиниці та фактори, що беруть участь у збирання та функціонуванні міторибосом, кодуються генами, розташованими в ядерній ДНК. Міторибосоми являють собою 55S рибонуклеопротеїновий комплекс, що складається з великої 39S (mitoribosomal large subunit – mt-LSU) та малої міторибосомної субодиниці 28S (mitoribosomal small subunit mt-SSU).

Міторибосомна субодиниця mt-LSU містить 52 міторибосомні протеїни (mitoribosomal proteins – MRP), 16S рибосомну РНК (рРНК) та фрагмент структурної тРНК (tРНК^{Val} або tРНК^{Phe}). Молекула tРНК^{Val}, яка розташована на центральному виступі міторибосомної субодиниці mt-LSU, взаємодіє з кількома MRP, такими як MRPL38, MRPL40. Центральний виступ mt-LSU забезпечує її міжсубодиничні контакти з mt-SSU.

Субодиниця mt-SSU містить 30 MRP та 12S рРНК. Загальна структура субодиниці mt-SSU умовно поділена на три області:

«голови», «платформи» та «стопи». Область «голови» субдиниці mt-SSU містить протеїни MRPS7, MRPS9, MRPS29, MRPS31, MRPS35, PTCD3, а область «стопи» – білки MRPS5, MRPS16, MRPS18B, MRPS22, MRPS27, MRPS. Мітопротеїн PTCD3 області «голови» mt-SSU розташований поруч із входом у канал мРНК і має здатність зв'язуватися з комплексом мРНК-LRPPRC/SLIRP, полегшуючи під час ініціації трансляції рекрутування мРНК, що не містять лідерну послідовність (регіон 5', що не транскрибується). На відміну від міторибосом цитоплазматичні рибосоми транскрибують мРНК, що містять лідерну послідовність.

Міторибосоми пов'язані з IMM за допомогою великих білкових субдиниць.

Основною функцією міторибосом є синтез мітохондріальних протеїнів, для виконання якої вони, як і цитоплазматичні рибосоми, мають три консервативні сайти зв'язування з транспортними РНК (тРНК): аміноацильним (aminoacyl – A), пептидильним (peptidyl – P) сайтами та сайтом виходу (exit – E). Також сегменти 12S рРНК субдиниці mt-SSU формують центр декодування мРНК, а спіралі 16S рРНК субдиниці mt-LSU – пептидилтрансферазний центр (peptidyl transferase center – PTC). Таким чином, субдиниця mt-SSU зв'язує та декодує мРНК, а субдиниця mt-LSU каталізує реакцію пептид-трансферази, сприяючи утворенню поліпептидного ланцюга з амінокислотних залишків.

Функціонування міторибосом залежить від численних скоординованих один з одним процесів: синтезу структурних субдиниць, факторів збирання та рециркуляції міторибосом, факторів ініціації, елонгації та термінації трансляції, мітохондріальних аміноацил-тРНК-синтетаз (aminoacyl-tRNA-synthetases – aaRS) і ферментів, що модифікують мітохондріальні транспортні РНК (мт-тРНК).

2.2.5.1. Захворювання, обумовлені порушенням структурних компонентів, факторів збирання міторибосом та додаткових механізмів, які забезпечують процес трансляції

Всі РНК-компоненти міторибосом кодуються генами мтДНК, тоді як 82 MRP кодуються генами ядерної ДНК. Міторибосомні протеїни синтезуються в цитоплазмі клітини і надалі імпортуються в мітохондрії. Відносний вміст РНК у рибонуклеопroteїновому комплексі мітохондрій становить лише 25–30 %, тоді як у цитоплазматичних рибосомах їхня частка перевищує 60 %. Міторибосоми беруть участь у синтезі 13 протеїнів, закодованих мтДНК. Усі ці протеїни є компонентами комплексів OXPHOS, у зв'язку з чим захворювання, зумовлені порушенням функціонування міторибосом, проявляються дефіцитом усіх комплексів МДЛ.

2.2.5.1.1. Клінічна характеристика захворювань, обумовлених порушеннями структурних компонентів, факторів збирання міторибосом та додаткових механізмів, що забезпечують процес трансляції.

Мутації структурних компонентів міторибосом, протеїнів, що беруть участь у процесингу, підтримці стабільності та дозріванні рРНК, призводять до неефективного синтезу протеїнів МДЛ та клінічно проявляються мультисистемними синдромами, які можуть супроводжуватись затримкою фізичного та психомоторного розвитку, енцефаломіопатіями, міопатіями, гіпертонічною кардіоміопатією, неросенсорною приглухуватістю, лактатацидозом, а в жінок ще й первинною недостатністю яєчників. Ураження ЦНС переважно трапляється при ПМЦ, обумовлених мутаціями генів структурних мітопротеїнів, які суттєво впливають на мітохондріальну трансляцію. Тяжке ураження ЦНС, що перебігає за фенотипом синдрому Лея, спостерігається при мутаціях генів *MRPS22*, *MRPS34*, *PTCD3*. Міопатії асоційовані з мутаціями генів *MRPS25*, *FASTKD2*; кардіоміопатії – з мутація-

ми генів *ELAC2*, *MRPL3*, *MRPL44*, *MRPS14*, *MRPS16*, *MRPS22*; приглухуватість – з мутаціями генів *CLPP*, *ERAL1*, *MRPS28*, *MRPS2*, *TRNT10C*; дитячий церебральний параліч та хронічна зовнішня офтальмоплегія – з мутацією генів *SPG7*; первинна недостатність яєчників – з мутаціями генів *CLPP*, *ERAL1*, *MRPS22*. Фенотип синдрому Перро (Perrault syndrome – PRLTS; ORPHA:2855) спостерігається при мутаціях генів *CLPP*, *ERAL1*; синдрому MELAS – при мутаціях генів *MRM2*, *FASTKD2*. Мутації гена *MRPS22* можуть супроводжуватися фенотипом синдрому Корнелія де Ланге (Cornelia de Lange-like syndrome; ORPHA:199) (табл. 56).

Таблиця 56

Мутації генів структурних компонентів, факторів збирання міторибосом і додаткових механізмів, що забезпечують процес трансляції, та коротка клінічна характеристика

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект міторибосомальних структурних компонентів		
Дефекти міторибосомальних протеїнів L		
<i>MRPL3</i> (uL3m)	c.49delC, c.950C>G	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування типу 9 (COXPD9; ORPHA:319509). Гіпертрофічна кардіоміопатія в поєднанні із затримкою психомоторного розвитку та лактацидозом. Летальний вихід настає в перші два роки життя
<i>MRPL12</i> (bL12m)	c.542C>T	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 45 типу (COXPD45), енцефаломіопатія. Маніфестація захворювання на першому місяці життя з тяжкою м'язовою гіпотонією м'язів тулуба та лактацидозом. Надалі відзначається значна затримка розвитку довжини тіла, прояви неврологічних розладів, таких як затримка психомоторного розвитку, мозочкова атаксія і тремор кінцівок. Прогноз несприятливий
<i>MRPL24</i> (uL24m)	c.272C>T	Розумова відсталість у поєднанні з руховими розладами. На тлі розумової відсталості та хореоатетозу у хворих відзначається порушення електричної роботи серця у вигляді синдрому Вольфа–Паркінсона–Вайта. МРТ-ознаки ураження головного мозку – атрофія мозочка

Продовження табл. 56

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
MRPL44 (mL 44)	c.233G>A, c.233G>A, c.467T>G, c.481–484delinsTC	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування типу 16 (COXPD16; ORPHA:352563). Інфантильна кардіоміопатія в поєднанні зі стійкою гіпоглікемією новонародженого, лактатацидозом, гіперамоніємією та гіперекскрецією C2- та C5-дикарбоксилілацилкарнітинів із сечею. Прогноз несприятливий
Дефекти міторибосомальних протеїнів S		
MRPS28 (bS1m)	c.214_395del, c.356A>G	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 47 типу (COXPD47). Затримка внутрішньоутробного розвитку, дисморфії (мікроцефалія, кругле лице, коротка шия, довгий жолобок, низько посажені та повернені назад вушні раковини, брахідактилія з конусоподібними кінцевими фалангами, синдактилія пальців ніг, крипторхізм у хлопчиків), нейросенсорна приглухуватість і затримка психомоторного розвитку, лактатацидоз та гіпераланімія. Прогноз відносно сприятливий
MRPS2 (uS2m)	c.328C>T, c.340G>A, c.413G>A	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 36 типу (COXPD36). Затримка психомоторного розвитку та розвитку мови, розумова відсталість, нейросенсорна приглухуватість, епізодична гіпоглікемія, лактатацидоз та 2-оксоглутарова ацидурія
MRPS6 (bS6m)	rs9982601	Чинник ризику раннього виникнення інфаркту міокарда
MRPS7 (uS7m)	c.550 A >G	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 34 типу (COXPD34). Вроджена нейросенсорна глухота, епізодична гіпоглікемія, прогресуюча печінкова та ниркова недостатність, лактатацидоз
MRPS9 (uS9m)	Мікроделеція 2 q 12.1	Розумова відсталість та затримка фізичного та психомоторного розвитку.
MRPS14 (uS14m)	c.322C>T	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 38 типу (COXPD38). Гіпертрофічна кардіоміопатія з неонатальним лактатацидозом, затримкою розвитку довжини тіла та психомоторного розвитку, черепно-лицеві дисморфії (гіпоплазія середньої частини обличчя, гіпертелоризм очних яблук, сплюснене перенісся), м'язова гіпотонія

Продовження табл. 56

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
MRPS16	c.331C>T	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 2 типу (COXPD2; ORPHA:254920), фатальний неонатальний лактатацидоз. Синдром проявляється з перших днів життя генералізованою м'язовою гіпотонією, летаргією та некоригованим важким метаболічним ацидозом. Також спостерігається брахідактилія та надмірна шкіра в зоні шиї. Смерть настає в перші дні життя
MRPS22	c.509G>A	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування типу 5 (COXPD5; ORPHA:137908). Основними проявами синдрому є: кардіоміопатія, тубулопатія, гіпотонія, набряк шкіри. Перші симптоми відзначаються відразу після народження у вигляді генералізованого підшкірного набряку, особливо в зоні шиї, долонь та нижніх кінцівок, важкої м'язової гіпотонії, вираженого лактатацидозу та гіперамонемії
	c.644T>C	Фенотип, подібний до синдрому Корнелія де Ланге, у поєднанні з енцефалокардіоміопатією
	c.339+5G>A	Черепно-лицеві дисморфії, м'язова гіпотонія, затримка психомоторного розвитку та фенотип, подібний до синдрому Лея, ураження довгастого мозку та стовбура
	c.404G>A, c.605G>A	Первинна недостатність яєчників, дисгенез яєчників 7 типу
MRPS23 (mS23)	c.119C>G	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування типу 46 (COXPD46). Ураження печінки
MRPS25 (mS25)	c.215C>T	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 50 типу (COXPD50), мітохондріальна енцефаломіопатія. Для COXPD50 характерні мікроцефалія, хореоатетодні рухи дистальних відділів кінцівок, гіпертонус, високі рефлекси, помірне підвищення рівня молочної кислоти в сироватці крові, часткова агенезія мозолистого тіла
MRPS34 (mS34)	c.37G>A, c.94C>T, c.321+1G>T, c.322-10G>A,	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 32 типу (COXPD32), синдром Лея

Продовження табл. 56

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
<i>PTCD3 (mS39)</i>	c.415–2A>G, c.1747_1748insCT	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 51 типу (COXPD51), фенотип, подібний до синдрому Лея
Дефекти процесингу та стабільності рРНК		
Дефект тРНК-метилтрансферази 10C, субодиниці мітохондріальної РНКазиди Р		
<i>TRNT10C</i>	c.542G>T, c.814A>G	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 30 типу (COXPD30; ORPHA:478042). Захворювання маніфестує в дитячому віці із затримки розвитку маси тіла, нейросенсорної приглухуватості та лактатацидозу. Поступове підвищення рівня молочної кислоти призводить до смерті. У хворих спостерігається глобальний дефіцит процесингу та дозрівання мітохондріальної тРНК
Дефект гідроксистероїд 17-бета дегідрогенази 10		
<i>HSD17B10</i>	c.194T>C, c.364C>G, c.388C>T, c.740A>G, c.776G>C	Мітохондріальна хвороба HSD10 (HSD10 mitochondrial disease – HSD10MD). Енцефалопатія із затримкою психомоторного розвитку, рефрактерною епілепсією, атрофією зорового нерва, нейросенсорною глухотою та лактатацидозом. Глобальний дефіцит процесингу та дозрівання мітохондріальної тРНК
Дефект <i>elcS</i> рибонуклеази Z 2		
<i>ELAC2</i>	c.460T>C, c.631C>T, c.1267C>T, c.1559C>T	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування типу 17 (COXPD17; ORPHA:369913). Гіпертрофічна кардіоміопатія з неонатальним лактатацидозом. Прогноз несприятливий
Дефект домену 2 кінази FAST		
<i>FASTKD2</i>	c.1246C>T	Мітохондріальна енцефаломіопатія з ранньою маніфестацією, ізольований дефіцит комплексу IV
	c.613C>T, c.764T>C	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 44 типу (COXPD44). MELAS-подібний синдром
	c.868C>T, c.1859delT	MELAS-подібний синдром із церебральною атрофією
	c.808_809ins, c.868C>T	Мітохондріальна енцефаломіопатія з ранньою маніфестацією та кардіоміопатією

Продовження табл. 56

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефекти дозрівання рРНК		
Дефект мітохондріальної рРНК-метилтрансферази 2		
MRM2	c.567G>A	Синдром виснаження мтДНК 17 типу (MTDPS 17), MELAS-подібний синдром
Дефект мітохондріального фактору транскрипції В1		
TFB1M	rs950994	Високий ризик розвитку цукрового діабету
Дефекти збирання міторибосом		
Дефект AFG3-подібної матричної субодиниці 2 пептидази AAA		
AFG3L2	c.1894C>T, c.1961C>T, c.2167G>A	Пізня аутосомно-рецесивна спіноцеребелярна атаксія 28 типу (SCA28; ORPHA:101109)
	c.1847G>A, c.1875G>A	Аутосомно-рецесивна спастична атаксія 5 типу, синдром спастичної атаксії з раннім початком міоклонічної епілепсії та нейропатії (SPAX5; ORPHA:313772)
	c.916 A >G, c.1010 G >A, c.1220 A >G, c.1385 C >T, c.1402 C >T, c.1541 C >T, c.1901_1902 delCT	Атрофія зорового нерва 12 типу
Дефект протеолітичної субодиниці казеїнолітичної мітохондріальної матричної пептидази		
CLPP	c.270+4A>G, c.433A>C, c.440G>C, c.624C>G	Синдром Перро типу 3 (PRLTS3). У хворих з мутацією гена CLPP відзначаються субанізм, мікроцефалія та інші черепно-лицеві дисморфії, труднощі в навчанні, атаксія, нейросенсорна приглухуватість, в осіб жіночої статі недостатність яєчників
Дефект DExH-box гелікази 30		
DHX30	c.1478G>A, c.1685A>G, c.2342G>A, c.2344C>T, c.2353C>T, c.2354G>A	Розлад нервово-психічного розвитку з важкими руховими порушеннями і відсутністю мови (neurodevelopmental disorder with severe motor impairment and absent language NEDMIAL)
Дефект шаперону 1 12S мітохондріальної рРНК, подібного до Era		
ERAL1	c.707A>T	Синдром Перро типу 6 (PRLTS6)

Закінчення табл. 56

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект ГТФази 2, асоційованої з міторибосомою		
MTG2	Делеція 20q13.33	Синдромальний трахеостраховідний свищ, вада серця та аномалії сечостатевої системи
Дефект ГТФ-зв'язувального протеїну 10		
GTPBP10	rs2659051, rs10936845, rs9925556, rs6057110, rs2742624	Високий ризик раку простати
Дефект субодиниці AAA-пептидази матриксу SPG7, параплегія		
SPG7	c.850_851delTTinsC, c.1742_1744delTGG	Аутосомно-рецесивна спастична параплегія 7 типу (SPG7; ORPHA:99013). Спадковий дитячий церебральний параліч поєднується з атрофією зорового нерва, і хронічною зовнішньою офтальмоплегією, яка прогресує. МРТ-ознаки ураження головного мозку: атрофія кори головного мозку, атрофія мозочка
	c.1067 C>T, c.2221 G>A, c.2224 G>A, c.184-3 C>T	CPEO

2.2.5.1.2. Особливості терапії

При організації лікувального процесу для хворих із синдромами цієї групи використовують загальні рекомендації щодо ведення мітохондріальних захворювань.

Рекомендована література

1. Bayanova M, Abilova A, Nauryzbayeva A, Turarbekova Z. Delayed Diagnosis of Perrault Syndrome: A Rare Genetic Disorder. Case Rep Med. 2024 Jan 12;2024:5319443. doi: 10.1155/2024/5319443. PMID: 38249302; PMCID: PMC10798831.

2. Colucci F, Neri M, Fortunato F, Ferlini A, Carrozzo R, Torraco A, Lamantea E, Legati A, Tecilla G, Pugliatti M, Sensi M. AFG3L2 Biallelic Mutation: Clinical Heterogeneity in Two Italian Patients. Cerebellum.

- 2023 Dec;22(6):1313–1319. doi: 10.1007/s12311-022-01497-y. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36447112.
3. Conor Moran J, Del'Olio S, Choi A, Zhong H, Barrientos A. Mitoribosome Biogenesis. *Methods Mol Biol.* 2023;2661:23–51. doi: 10.1007/978-1-0716-3171-3_3. PMID: 37166630.
 4. De Silva D, Tu YT, Amunts A, Fontanesi F, Barrientos A. Mitochondrial ribosome assembly in health and disease. *Cell Cycle.* 2015;14(14):2226–50. doi: 10.1080/15384101.2015.1053672. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26030272; PMCID: PMC4615001.
 5. Ferrari A, Del'Olio S, Barrientos A. The Diseased Mitoribosome. *FEBS Lett.* 2021 Apr;595(8):1025–1061. doi: 10.1002/1873-3468.14024. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33314036; PMCID: PMC8278227.
 6. Harper NJ, Burnside C, Klinge S. Principles of mitoribosomal small subunit assembly in eukaryotes. *Nature.* 2023 Feb;614(7946):175–181. doi: 10.1038/s41586-022-05621-0. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36482135; PMCID: PMC9892005.
 7. Hilander T, Awadhpersad R, Monteuuis G, Broda KL, Pohjanpelto M, Pyman E, Singh SK, Nyman TA, Crevel I, Taylor RW, Saada A, Balboa D, Battersby BJ, Jackson CB, Carroll CJ. Supernumerary proteins of the human mitochondrial ribosomal small subunit are integral for assembly and translation. *iScience.* 2024 Jun 4;27(7):110185. doi: 10.1016/j.isci.2024.110185. PMID: 39015150; PMCID: PMC11251090.
 8. Huang G, Li H, Zhang H. Abnormal Expression of Mitochondrial Ribosomal Proteins and Their Encoding Genes with Cell Apoptosis and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 23;21(22):8879. doi: 10.3390/ijms21228879. PMID: 33238645; PMCID: PMC7700125.
 9. Jaskolowski M, Ramrath DJF, Bieri P, Niemann M, Mattei S, Calderaro S, Leibundgut M, Horn EK, Boehringer D, Schneider A, Ban N. Structural Insights into the Mechanism of Mitoribosomal Large Subunit Biogenesis. *Mol Cell.* 2020 Aug 20;79(4):629–644.e4. doi: 10.1016/j.molcel.2020.06.030. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32679035.
 10. Lopez Sanchez MIG, Krüger A, Shiriaev DI, Liu Y, Rorbach J. Human Mitoribosome Biogenesis and Its Emerging Links to Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 7;22(8):3827. doi: 10.3390/ijms22083827. PMID: 33917098; PMCID: PMC8067846.

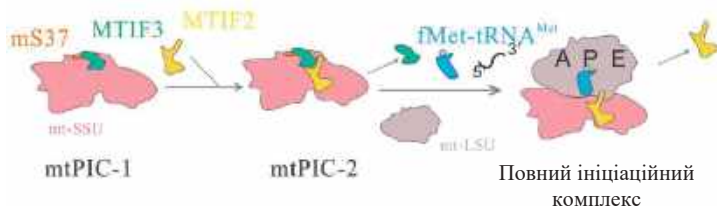
11. Maiti P, Lavdovskaia E, Barrientos A, Richter-Dennerlein R. Role of GTPases in Driving Mitoribosome Assembly. *Trends Cell Biol.* 2021 Apr;31(4):284–297. doi: 10.1016/j.tcb.2020.12.008. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33419649; PMCID: PMC7954922.
12. Newman WG, Friedman TB, Conway GS, Demaille LAM. Perrault Syndrome. 2014 Sep 25 [updated 2018 Sep 6]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 25254289.
13. Singh V, Itoh Y, Del'Olio S, Hassan A, Naschberger A, Flygaard RK, Nobe Y, Izumikawa K, Aibara S, Andréll J, Whitford PC, Barrientos A, Taoka M, Amunts A. Mitoribosome structure with cofactors and modifications reveals mechanism of ligand binding and interactions with L1 stalk. *Nat Commun.* 2024 May 20;15(1):4272. doi: 10.1038/s41467-024-48163-x. PMID: 38769321; PMCID: PMC11106087.
14. Tennakoon R, Cui H. Aminoacyl-tRNA synthetases. *Curr Biol.* 2024 Oct 7;34(19): R884-R888. doi: 10.1016/j.cub.2024.08.029. PMID: 39378843.
15. Yoon I, Kim U, Choi J, Kim S. Disease association and therapeutic routes of aminoacyl-tRNA synthetases. *Trends Mol Med.* 2024 Jan;30(1):89–105. doi: 10.1016/j.molmed.2023.10.006. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37949787.

2.2.5.2. Захворювання, обумовлені порушенням факторів мітохондріальної трансляції

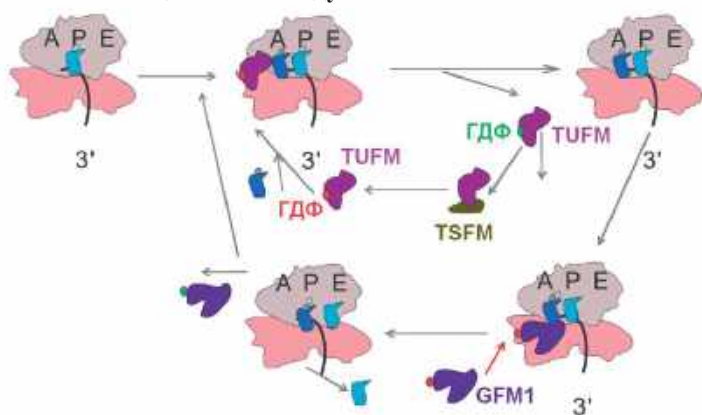
Канонічними стадіями мітохондріальної трансляції, яка відрізняється від цитоплазматичної трансляції та більшою мірою нагадує прокаріотичну трансляцію, є: ініціація трансляції, елонгація поліпептиду, термінація елонгації та рециклінг маторибосом. Кожна стадія мітохондріальної трансляції керується консервативним набором факторів трансляції, включаючи додаткові фактори, такі як трансляційні ГТФази (рис. 86).

Маторибосомні ссавців є унікальними молекулярними машинами, що мають здатність транслювати мРНК, у яких відсутня лідерна послідовність.

Ініціація трансляції



Елонгація поліпептиду



Термінація та рециклінг рибосом

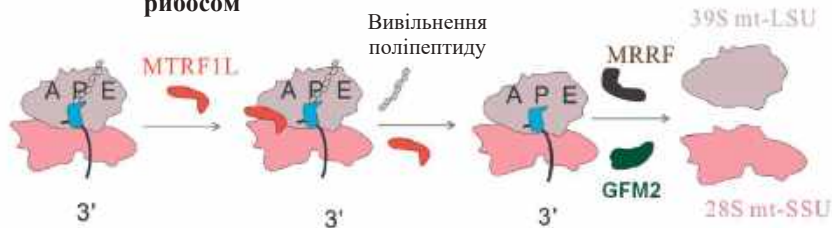


Рис. 86. Стадії мітохондріальної трансляції [Wang F. та співавт., 2021]

Першим етапом ініціації трансляції є дисоціація одна від одної малої 28S mt-SSU та великої 39Smt-LSU субодиниць міторибосоми, що індукує формування ініціального комплексу, в якому беруть участь субодиниця 28S; мРНК формірованого

метіоніну (fMet-tRNA^{Met}); та два фактори ініціації трансляції (mitochondrial translational initiation factor – MTIF): MTIF2 та MTIF3. Фактор ініціації трансляції MTIF2 бере участь в організації мітохондріального преініціаторного комплексу 1 (mitochondrial pre-initiation complexes – mtPIC-1), а MTIF3 – комплексу mtPIC-2.

Спочатку субодиниця mt-SSU, фактор ініціації трансляції MTIF3 та мітопротеїн mS37 (CHCHD1) утворюють комплекс mtPIC-1. Надалі з комплексу mtPIC-1 витісняється MTIF3, рекрутуються фактор ініціації трансляції MTIF2 і fMet-tRNA^{Met}, формуючи mtPIC-2. Рекрутування mtPIC-2 на мРНК опосередковано MRPS18B та мітопротеїном пентатрикопептидного повтору PTCD3, який бере участь у формуванні сайту входу мРНК, а також стабільною фіксацією 3'-кінця 12S протеїном mS37 (CHCHD1) у місці виходу мРНК. Фактор MTIF2 закриває центр декодування та стабілізує зв'язування комплексу fMet-tRNA^{Met} з мРНК. Подальше приєднання до комплексу mtPIC-2 субодиниці mt-LSU веде до дисоціації фактору MTIF2 від mtPIC-2 та утворення повного ініціаторного комплексу.

Елонгація є синтезом поліпептидного ланцюга міторибосомами. Один цикл елонгації, який спричиняє збільшення поліпептидного ланцюга на один амінокислотний залишок, складається з трьох етапів: декодування кодонів мРНК спорідненої тРНК, утворення пептидного зв'язку та транслокації модуля мРНК-тРНК. У регуляції мітохондріальної елонгації беруть участь фактори елонгації, такі як: мітохондріальний фактор елонгації Tu (Tu translation elongation factor, mitochondrial – TUFM/EFTU), мітохондріальний фактор елонгації Ts (Ts translation elongation factor, mitochondrial – TSFM/EFTS), мітохондріальний фактор елонгації G1 (G elongation factor mitochondrial 1 – GFM1/mtEF-G1).

Перехід від фази ініціації до фази елонгації пов'язаний з функціонуванням мітохондріального фактора елонгації TUFM, який є висококонсервативною ГТФазою. Фактор TUFM у комплексі з ГТФ доставляє аміноацил-тРНК на А-сайт мітохондріальної

рибосоми і координує специфічне спаровування кодон-антикодон між мРНК та аміноацил-тРНК. Спарювання основ між кодоном мРНК та антикодоном аміноацил-тРНК коригують консервативні спіралі рРНК центру декодування mtSSU. Після специфічного парування відбувається гідроліз ГТФ з вивільненням TUFM від аміноацил-тРНК. Рекрутування фактору обміну гуанінових нуклеотидів TSFM, який передає молекулу ГТФ фактору TSFM, дозволяє останньому набутися можливість зв'язуватися з новою молекулою аміноацил-тРНК і брати участь у наступних циклах елонгації. Коректне розташування аміноацил-тРНК на А-сайті індукуює РТС субодиниці mt-LSU, зумовлюючи перехід елонгації на другий етап. Центр РТС за рахунок пептидилтрансферазної активності формує пептидні зв'язки між аміноацил-тРНК, розташованої на А-сайті, з комплексом пептид-тРНК, розташованим на Р-сайті. Потім на А-сайт рекрутується фактор GFM1, який сприяє високоточній транслокації рибосом рівно на три нуклеотиди вздовж мРНК у напрямі до її 3'-кінця, зумовлюючи переміщення мт-тРНК з А- та Р-сайтів на Р- та Е-сайти відповідно. Аміноацил-тРНК, комплементарна кодону мРНК, з сайту А передається сайту Р і амінокислота, пов'язана з мт-тРНК, остаточно приєднується до пептидного ланцюга і втрачає зв'язок з мт-тРНК. Передача мт-тРНК на сайт Е призводить до звільнення мт-тРНК від міторибосоми (рис. 87).

Під час елонгації міторибосома покроково переміщається мРНК, забезпечуючи синтез поліпептиду відповідно до послідовності кодонів мРНК.

Термінація трансляції опосередкована розпізнаванням стоп-кодону білком, подібним до фактора 1 вивільнення (mitochondrial translation release factor 1 like – MTRF1L) у сайті А міторибосоми. Протеїн MTRF1L відповідає за декодування кодону термінації UAA/UAG, що дозволяє йому термінувати трансляцію всіх 13 пептидів, що кодуються мтДНК. Поліпептиди, що виникають, виходять з міторибосоми через вихідний тунель поліпептиду (polypeptide exit tunnel – PET) в матрикс мітохондрій.

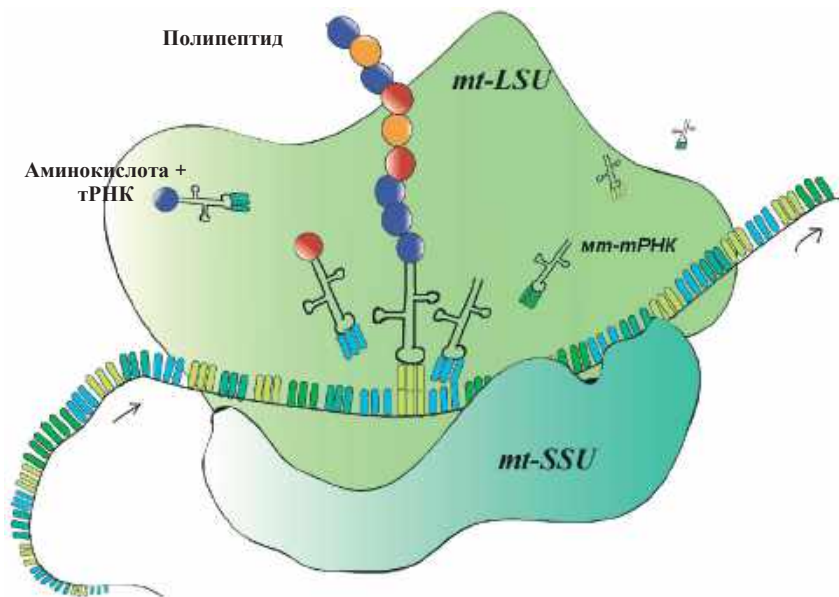


Рис. 87. Синтез поліпептидного ланцюга міторибосомами
[Huang G. і співавт., 2020]

Як тільки поліпептидний ланцюг вивільняється, два фактори рециклінгу рибосом, такі як MRRF (mitochondrial ribosome recycling factor) та GFM2/mEF-G2 (GTP dependent ribosome recycling factor mitochondrial 2), сприяють дисоціації субодиниць рибосоми.

Мутації генів, що кодують фактори мітохондріальної трансляції, спричиняють порушення синтезу мітохондріальних протеїнів та клінічний розвиток різних ПМЦ.

2.2.5.2.1. Клінічна характеристика захворювань, зумовлених порушеннями факторів мітохондріальної трансляції

Мітохондріальні захворювання, зумовлені первинними порушеннями факторів мітохондріальної трансляції, проявляються широким спектром клінічної симптоматики. Найхарактернішими

клінічними ознаками цієї групи захворювань є неонатальні енцефалопатії з лактацидозом, кардіопатії та гепатопатії, які супроводжуються печінковою недостатністю. Мутації генів, які викликають порушення рециклінгу, можуть супроводжуватися розвитком фенотипів, подібних до синдрому Лея; а мутації гена *MTRFR* – ще й ознаками спастичної параплегії (табл. 57).

Таблиця 57

**Коротка характеристика мітохондріальних захворювань,
зумовлених порушеннями факторів мітохондріальної
трансляції**

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
ЗАХВОРЮВАННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМИ ІНІЦІАЦІЇ ТРАНСЛЯЦІЇ		
<i>Дефект мітохондріального фактора ініціації трансляції 2</i>		
<i>MTIF2</i>		Гіпертрофічна кардіоміопатія
<i>Дефект мітохондріального фактору ініціації трансляції 3</i>		
<i>MTIF3</i>		Гіпертрофічна кардіоміопатія
<i>ЗАХВОРЮВАННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМИ ЕЛОНГАЦІЇ</i>		
<i>Дефект мітохондріального фактора елонгації трансляції Tu</i>		
<i>TUFM</i>	c.139C>T, c.964G>A, c.1478T>G	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 4 типу (COXPD4; ORPHA:254925). Синдром характеризується неонатальною енцефалопатією, яка швидко прогресує, у поєднанні з тяжким лактацидозом та значним зниженням синтезу мітохондріальних протеїнів
	c.344A>C	Лактацидоз та дилатаційна кардіоміопатія без прогресуючої енцефалопатії
<i>Дефект мітохондріального фактора елонгації трансляції Ts</i>		
<i>TSFM</i>	c.106+4A>G, c.856C>T, c.944G>A, c.997C>T	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 3 типу, фатальна мітохондріальна хвороба внаслідок комбінованого дефекту окисного фосфорилування типу 3 (COXPD3; ORPHA:168566). У хворих у неонатальному періоді життя відзначається тяжкий лактацидоз, м'язова гіпотонія, енцефаломіопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія, а також гепатомегалія
	c.505C >T	Дилатаційна кардіоміопатія у дорослих

Закінчення табл. 57

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
TSFM	p.Glu415Gly, p.Arg484Trp, p.Gln111ThrfsTer5	Гіпертрофічна кардіоміопатія з глобальною затримкою розвитку та судомними пароксизмами, що виникають з раннього періоду дитинства
	c. 934 C>T	Фатальна мітохондріальна енцефаломіопатія. Гіпертрофічна кардіоміопатія. Розвиток печінкової недостатності у хворих у періоді раннього дитинства
Дефект мітохондріального фактора G 1 елонгації		
GFM1	c.139C>T, c.521G>A, c.748C>T, c.1478T>G	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 1 типу (COXPD; ORPHA:137681) або рання фатальна прогресивна гепатоенцефалопатія (hepatoencephalopathy due to combined oxidative phosphorylation defect type 1)
Дефект ГТФ-зв'язаного фактора елонгації		
GUF1	c.1825G>T	Затримка психомоторного розвитку та епілептична енцефалопатія 40 типу (developmental and epileptic encephalopathy-40 – DEE40). Захворювання характеризується рефрактерними інфантильними спазмами на першому році життя хворого
ЗАХВОРЮВАННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМИ ТЕРМІНАЦІЇ		
Дефект протеїну, подібного до фактора вивільнення 1 поліпептиду		
MTRF1L		Ризик розвитку хвороби Паркінсона
ЗАХВОРЮВАННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМИ РЕЦИКЛІНГУ РИБОСОМ		
Дефект GTP-залежного мітохондріального фактора рециркуляції рибосом 2		
GFM2	c.206+4A>G, c.275A>C, c.636delA, c.2029-1G>A, c.2032TA	Затримка психомоторного розвитку та епілептична енцефалопатія 39 типу (DEE39). Фенотип, подібний до синдрому Лея
Дефект фактора рециркуляції мітохондріальних рибосом		
MRRF		Ризик розвитку хвороби Паркінсона
Дефект фактора звільнення мітохондріальної трансляції		
MTRFR	c.210delA c.248delT, c.394C>T	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування типу 7 (COXPD7; ORPHA:254930). Фенотип, подібний до синдрому Лея
	c.282+2T>A, c.346delG, c.394C>T, c.413_417delAACAA, c.415C>T	Аутосомно-рецесивна спастична параплегія 55 типу (autosomal recessive spastic paraplegia-55 – SPG55; ORPHA:320375)

Рекомендована література

1. Ayyub SA, Gao F, Lightowlers RN, Chrzanowska-Lightowlers ZM. Rescuing stalled mammalian mitoribosomes – what can we learn from bacteria? *J Cell Sci.* 2020 Jan 2;133(1): jcs231811. doi: 10.1242/jcs.231811. PMID: 31896602.
2. Cao X, Qin Y. Mitochondrial translation factors reflect coordination between organelles and cytoplasmic translation via mTOR signaling: Implication in disease. *Free Radic Biol Med.* 2016 Nov;100:231–237. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.010. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27101739.
3. Chrzanowska-Lightowlers ZM, Lightowlers RN. Translation in Mitochondrial Ribosomes. *Methods Mol Biol.* 2023;2661:53–72. doi: 10.1007/978-1-0716-3171-3_4. PMID: 37166631.
4. Ferrari A, Del'Olio S, Barrientos A. The Diseased Mitoribosome. *FEBS Lett.* 2021 Apr;595(8):1025–1061. doi: 10.1002/1873-3468.14024. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33314036; PMCID: PMC8278227.
5. Lee DE, Perry RA Jr, Brown JL, Rosa-Caldwell ME, Brown LA, Haynie WS, Rajaram N, Washington TA, Greene NP. Mitochondrial mRNA translation initiation contributes to oxidative metabolism in the myocardia of aged, obese mice. *Exp Gerontol.* 2019 Jul 1;121:62–70. doi: 10.1016/j.exger.2019.03.009. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30928679.
6. Nadler F, Lavdovskaia E, Richter-Dennerlein R. Maintaining mitochondrial ribosome function: The role of ribosome rescue and recycling factors. *RNA Biol.* 2022;19(1):117–131. doi: 10.1080/15476286.2021.2015561. Epub 2021 Dec 31. PMID: 34923906; PMCID: PMC8786322.
7. Remes C, Nguyen MD, Spahr H, Ng M, Fritsch C, Bhattacharya A, Li H, Cooperman B, Rorbach J. Assembly of the Mitochondrial Translation Initiation Complex. *Methods Mol Biol.* 2023;2661:217–232. doi: 10.1007/978-1-0716-3171-3_13. PMID: 37166640.
8. Rudler DL, Hughes LA, Perks KL, Richman TR, Kuznetsova I, Ermer JA, Abudulai LN, Shearwood AJ, Viola HM, Hool LC, Siira SJ, Rackham O, Filipovska A. Fidelity of translation initiation is required for coordinated respiratory complex assembly. *Sci Adv.* 2019 Dec 20;5(12): eaay2118. doi: 10.1126/sciadv.aay2118. PMID: 31903419; PMCID: PMC6924987.

9. Seely SM, Gagnon MG. Mechanisms of ribosome recycling in bacteria and mitochondria: a structural perspective. *RNA Biol.* 2022;19(1):662–677. doi: 10.1080/15476286.2022.2067712. Epub 2021 Dec 31. PMID: 35485608; PMCID: PMC9067457.
10. Wang F, Zhang D, Zhang D, Li P, Gao Y. Mitochondrial Protein Translation: Emerging Roles and Clinical Significance in Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jul 1;9:675465. doi: 10.3389/fcell.2021.675465. PMID: 34277617; PMCID: PMC8280776.

2.2.5.3. Захворювання, обумовлені порушеннями генерації мітохондріальних аміноацил-тРНК-синтетаз

Ефективність функціонування машинерії мітохондріальної трансляції залежить від забезпечення тРНК, пов'язаних з відповідними амінокислотами. Лігування тРНК з амінокислотами виконують aaRS.

Аміноацил-тРНК-синтетази належать до сімейства ферментів, які лігують амінокислоти зі спорідненими з ними тРНК. Зв'язування амінокислот з тРНК є першим етапом трансляції, що забезпечує ефективність синтезу протеїнів. Ядерний геном людини кодує 37 aaRS, 18 з яких беруть участь у синтезі цитоплазматичних протеїнів клітин, а 17 – мітохондріальних протеїнів клітин. Аміноацил-тРНК-синтетаза KARS має здатність функціонувати як у цитоплазмі клітини, так і в мітохондріях. Гени, які кодують цитоплазматичні aaRS, позначають цифрою 1, а гени, що кодують мітохондріальні aaRS, позначають цифрою 2.

Аміноацил-тРНК-синтетази зв'язуються з певними активованими амінокислотами (аміноациладенілатами) і забезпечують правильне приєднання кожного аміноациладенілату до 3'-кінця спорідненої з ним тРНК. Залежно від особливостей консервативних послідовностей розрізняють два класи aaRS (табл. 58).

Таблиця 58

Аміноацил-тРНК-синтетази

Назва aaRS (Hugo Gene Nomenclature Committee)	Споріднена амінокислота	Клас aaRS
AARS	Аланін	II
CARS	Цистеїн	I
EARS/EPARS	Глутамін	I
FARS	Фенілаланін	II
GARS	Гліцин	II
HARS	Гістидин	II
IARS	Ізолейцин	II
KARS	Лізин	I–II
LARS	Лейцин	I
MARS	Метіонін	I
NARS	Аспарагін	II
DARS	Аспартат	II
PARS	Пролін	II
QARS	Глутамін	I
RARS	Аргінін	I
SARS	Серин	II
TARS	Треонін	II
VARS	Валін	I
WARS	Триптофан	I
YARS	Тирозин	I

Примітка: молекули aaRS I класу містять консервативну амінокислотну послідовність His-Ile-Gly-His (мотив HIGH) у N-термінальному регіоні та послідовність Lys-Met-Ser-Lys-Ser (мотив KMSKS або SK) у C-термінальному регіоні, а aaRS II класу не містять специфічних мотивів.

2.2.5.3.1. Клінічна характеристика захворювань, зумовлених порушенням синтезу мітохондріальних аміноацил-тРНК-синтетаз

Мутації генів мітохондріальних aaRS призводять до порушення синтезу білків, що мітохондріально синтезуються, і розвитку захворювань, які зазвичай супроводжуються ураженням ЦНС. Нині ідентифіковано понад 300 мутацій генів aaRS (<http://misynpat.org/misynpat/>).

Захворювання, зумовлені порушенням синтезу мітохондріальних aaRS, успадковуються за аутосомно-домінантним та аутосомно-рецесивним типом. Аутосомно-домінантні мутації генів *GARS2* та *KARS1* супроводжуються фенотипом периферичної нейропатії Шарко–Марі–Тута; аутосомно-рецесивні мутації генів *AARS2*, *DARS2*, *EARS2*, *KARS1*, *MARS2* – лейкоцистозом; *CARS2*, *FARS2*, *PARS2*, *NARS2*, *IARS2*, *RARS2*, *TARS2*, *VAR2* – епілептичною енцефалопатією; *HARS2*, *LARS2* – синдромом Перро; *YARS2* – синдромом міопатії, лактацидозу та сидеробластної анемії (myopathy, lacticacidosis and sideroblastic anemia – MLASA; ORPHA:2598); *SARS2* – синдромом гіперурикемії, легеневої гіпертензії, ниркової недостатності та алкалозу (hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure, and alkalosis – HUPRA; ORPHA:363694); *AARS2*, *KARS1*, *GARS* – кардіоміопатією; *KARS1*, *MARS2*, *NARS2* – порушеннями слуху; *RARS2*, *WARS2* – розумовою відсталістю (табл. 59).

Таблиця 59

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, зумовлених порушенням забезпечення трансляції амінокислотами

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект аланіл-тРНК-синтетази		
<i>AARS2</i>	c.464T>G, c.647_648insG, c.1774C>T	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 8 типу (COXPD8; ORPHA:319504). Гіпертрофічна кардіоміопатія
	c.595C>T	Атаксія та гіпогонадізм
	c.1213G>A, c.2893G>A	Гіпертрофічна кардіоміопатія, затримка моторного розвитку, мозочкова атаксія. Початок захворювання відзначається як у дитячому, так і в дорослому періоді життя
	c.149T>G, c.1213G>A, c.2893G>A	Лейкоенцефалопатія, що прогресує, з недостатністю яєчників, <i>AARS 2</i> -пов'язана лейкоенцефалопатія. Синдром починається в дитячому та дорослому віці з явищ атаксії, спастичності, зниження когнітивних функцій. Надалі за рахунок

Продовження табл. 59

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
		ураження лобових часток приєднуються психічні розлади. У всіх хворих жінок розвивається недостатність яєчників
Дефект гліцил-тРНК-синтетази		
CARS2	c.155T>G, c.563C>T, c.649_651delGAG, c.655G>A, c.752C>T	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 27 типу (COXPD27; ORPHA:477774). Синдром маніфестує в періоді дитячого віку. Клінічні симптоми нагадують синдром MERRF і включають тяжку міоклонічну епілепсію, спастичний тетрапарез, що прогресує та порушення когнітивних функцій, зору та слуху, які також прогресують
	c.794C>A, c.1632C>A,	CARS2-пов'язана периферична нейропатія Шарко–Марі–Тута 2D типу (CMTD, тип 2D; ORPHA:99938), в основі якої лежить дистальна спінальна м'язова атрофія типу V. Клінічно проявляється м'язовою слабкістю та атрофією м'язів дистальних відділів кінцівок, відсутністю або зниженням глибоких сухожильних рефлексів та порушеннями чутливості
	c.1904C>T, c.1787>A	GARS2-пов'язана кардіоміопатія
Дефект глутаміл-тРНК-синтетази		
EARS2	c.193 A>G, c.949G>T, c.1194C>G, c.1279_1280insTCC, c.1547G>A	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 12 типу (COXPD12; ORPHA:314051) або EARS2-пов'язана лейкодистрофія з ураженням таламуса, стовбура головного мозку і високим рівнем концентрації молочної кислоти в сироватці крові (leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate – LTBL). Захворювання маніфестує в ранньому періоді дитячого віку. Патогномонічні затримка або зупинка фізичного та психомоторного розвитку, епілепсія, дистонія, спастичність, лактацидоз. Тяжкий лактацидоз і ураження нервової системи призводять до фатальної кардіореспіраторної недостатності. МРТ-ознаки ураження головного мозку: ураження таламуса та стовбура головного мозку
Дефект фенілаланіл-тРНК-синтетази		
FARS2	c.431A>G	Епілепсія з інфантильним початком клінічних проявів, подібних до синдрому Альперса–Гуттенлохера

Продовження табл. 59

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
FARS2	c.461C>T, c.424G>T, c.521_523delTGG, c.1255C>T, c.1082C>T	Аутосомно-рецесивна спастична параплегія 77 типу (SPG77; ORPHA:466722)
	c.925G>A, c.943G>C	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 14 типу (COXPD14; ORPHA:319519), епілептична енцефалопатія. Захворювання проявляється з перших днів життя судомними нападами, ознаками ураження печінки, лактацидозом. Вихід несприятливий. МРТ-ознаки ураження головного мозку: атрофія кори, мозочка, стовбура та базальних гангліїв
Дефект гістидил-тРНК-синтетази		
HARS2	c.598C>G, c.622C>T, c.1102G>T	Синдром Перро 2 типу (PRLTS2). Захворювання проявляється у дітей старшого віку та дорослих чоловічої статі нейросенсорною приглухуватістю, в осіб жіночої статі – нейросенсорною приглухуватістю та дисгенезією яєчників
Дефект ізолейцил-тРНК-синтетази		
IARS2	c.351G>C, c.516G>T, c.598C>G, c.680T>C, c.880G>A, c.1102G>T, c.1565C>A, c.1987C>T, c.2450G>A	IARS2-пов'язана епілептична енцефалопатія, синдром Веста (West syndrome; ORPHA:3451). Класичний прояв синдрому Веста характеризується тріадою симптомів: інфантильними судомними нападами, гіпсаритмією та затримкою розвитку або регресією психомоторного розвитку. Захворювання проявляється в період раннього дитячого віку
	c.1565C>A	Синдром Перро типу 4 (PRLTS4)
	c.2620C>A, c.2725C>T, c.2726C>T	Синдром CAGSSS (cataracts, growth hormone deficiency, sensory neuropathy, sensorineural hearing loss, skeletal dysplasia), який характеризується катарактою, дефіцитом гормону росту, сенсорною нейропатією, нейросенсорною приглухуватістю та скелетною дисплазією
	c.1821G>A, c.2122G>A	Синдром Лея
	c.607G>C, c.2575T>C, c.2446C>T, c.2575T>C	Спорадична катаракта

Продовження табл. 59

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект лізил-тРНК-синтетази		
KARS1	c.517T>C, c.1129G>A	Несиндромальна аутосомно-рецесивна глухота 89 типу (nonsyndromic deafness 89 – DFN89)
	c.398T-A, c.524insTT	Периферична моторна і сенсорна нейропатія Шарко–Мари–Тута, рецесивний проміжний варіант В (CMTD, recessive intermediate B; ORPHA:254334)
	c.683C>T, c.1438delC, c.1514G>A, c.1786C>T	Лейкоенцефалопатія, що прогресує, з глухотою і маніфестацією в періоді дитячого віку (progressive leukoencephalopathy with deafness – LEPID with deafness)
	c.1312C>T, c.1573G>A	Лейкоенцефалопатія, що прогресує, без глухоти з маніфестацією в періоді дитячого віку (progressive leukoencephalopathy without with deafness – LEPID without with deafness)
	c.1430G>A	Вроджена глухота і лейкоенцефалопатія, що прогресує, з маніфестацією в дорослому періоді життя (deafness and adult-onset progressive leukoencephalopathy – DEAPLE)
Дефект лейцил-тРНК-синтетази		
LARS2	c.457A > C, c.1565C > A, c.1912G>A	Синдром Перро 4 типу (PRLTS4)
	c.1289C>T	Ендолімфатична водянка, лактацидоз та сидеробластична анемія
Дефект метіоніл-тРНК-синтетази		
MARS2	c.424C>T, c.550C>T	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 25 типу (COXPD25; ORPHA:447954), лейкодистрофія
	Q184X, R142W	Несиндромальна приглухуватість 94 типу
	c.125T>A, c.671C>T, c.681del268bpfs-236Ter	Аутосомно-рецесивна спастична атаксія 3 типу (autosomal recessive spastic ataxia-3 – SPAX3)

Продовження табл. 59

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект аспарагініл-тРНК-синтетази		
NARS2	с.167A>G, с.631T>A, с.641C>T, с.707T>G, с.822G>C, с.969T>A	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 24 типу (COXPD24; ORPHA:444458), епілептична енцефалопатія. Захворювання характеризується розумовою відсталістю, епілепсією, міопатією та нейросенсорною приглухуватістю. МРТ-ознаки ураження головного мозку: ураження кори, білої речовини та базальних гангліїв
	с.969T>A	Синдром Лея
	с.637G>T, с.1142A>G	Несиндромальна приглухуватість
Дефект аспартил-тРНК-синтетази		
DARS2	с.455G>T, с.550C>A, с.788G>A, с.1877T>A	Лейкодистрофія з поразкою стовбура, спинного мозку і підвищенням рівня концентрації молочної кислоти в сироватці крові (leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation – LBSL; ORPHA:137898). Захворювання маніфестує в дитячому чи дорослому періоді життя. Клінічно проявляється мозочковою атаксією, спастичністю, дисфункцією дорсального стовпа, когнітивними порушеннями, лактатацидозом. МРТ-ознаки ураження головного мозку: ураження стовбура головного та спинного мозку
Дефект проліл-тРНК-синтетази		
PARS2	с.239T>C, с.283G>A, с.604G>C, с.607G>A, с.836C>T, с.1130dupC	Затримка психомоторного розвитку та епілептична енцефалопатія 75 типу (DEE75). Захворювання характеризується затримкою психомоторного розвитку, мікроцефалією, судомами, м'язовою гіпотонією та кардіоміопатією
Дефект аргініл-тРНК-синтетази		
RARS2	с.35A>G, с.110+5A>G, с.878+5G>T с.1024A>G	Понтоцеребеллярна гіпоплазія, 6 типу (pontocerebellar hypoplasia, type 6 – PCH6). У хворих спостерігаються глибока затримка психомоторного розвитку, важка мікроцефалія, що прогресує, м'язова гіпотонія. МРТ-ознаки: атрофія головного мозку, мосту та мозочка

Продовження табл. 59

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект серин-тРНК-синтетази		
SARS2	c.1169A>G, c.1205G>A	Синдром гіперурикемії, легеневої гіпертензії, ниркової недостатності та алкалозу (hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure and alkalosis syndrome – HUPRAS). Захворювання маніфестує у неонатальному періоді життя. Провідним клінічним синдромом є прогресуюча ниркова недостатність. Характерні виражена затримка психомоторного розвитку, легенева гіпертензія, цукровий діабет та панцитопенія. У хворих відзначається поліурія, гіперурикемія, високий рівень вмісту азоту сечовини, непропорційний концентрації креатиніну в сироватці крові, гіпохлоремічний метаболічний алкалоз, гіпомagneмія
Дефект треоніл-тРНК-синтетази		
TARS2	c.470C>G, c.695>3A>G, c.773C>T, c.845C>T, c.968T>G, c.1274A>G, c.1285C>G, c.1838C>T, c.2143G>A	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 21 типу (COXPD21; ORPHA:420733), епілептична енцефалопатія. Захворювання проявляється з перших місяців життя вираженою затримкою психомоторного розвитку. Також відзначаються черепно-лицеві дисморфії та мікроцефалія. У переддошкільному віці або дещо раніше з'являються парціальні судомні напади, які прогресують із віком хворого. Характерний лактатацидоз
Дефект валіл-тРНК-синтетази		
VAR2	c.601C>T, c.1100C>T, c.1150G>A, c.1258G>A, c.1490G>A, c.1546G>T, c.1877C>A, c.2239G>A, c. 2557–2A>G	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 20 (COXPD20; ORPHA:420728), епілептична енцефалопатія. Захворювання розвивається в дитячому шкільному віці. Характерні затримка психомоторного розвитку, судоми, лицевий дисморфізм, лактатацидоз. МРТ-ознаки ураження головного мозку: ураження острівцевої частки та лобно-скроневої кори праворуч
Дефект триптофаніл-тРНК-синтетази		
WARS2	c.37T>G, c.134G>T, c.325delA, c.514G>A, c.298_300delCTT, c.532G>C, c.797delC, c.938A>T	Мітохондріальне порушення розвитку нервової системи з аномальними рухами і лактатацидозом і без судом (mitochondrial neurodevelopmental disorder with abnormal movements and lactic acidosis and without seizures – NEMMLAS)

Закінчення табл. 59

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
WARS2	с.149G>A, с.622G>T, с.683C>G	Паркінсонізм-дистонія-3 з маніфестацією в періоді дитинства (parkinsonism-dystonia-3 – PKDYS3; ORPHA:238455)
Дефект тирозил-тРНК-синтетази		
YARS2	с.137G>A, с.156C>G, с.572G>A, с.1078C>T, с.1303A>G	Мітохондріальна міопатія, лактацидоз і сидеробластна анемія-2 (mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia-2 – MLASA2; ORPHA:2598). Синдром характеризується міопатією, сидеробластною анемією та лактацидозом. Також у хворих можуть спостерігатися затримка психомоторного розвитку, розумова відсталість, гіпертрофічна кардіоміопатія. Захворювання починається або з ознак сидеробластної анемії та/або затримки психомоторного розвитку, або зі зниження толерантності до фізичних навантажень

2.2.5.3.2. Особливості терапії

Терапія хворих із синдромами, зумовленими порушеннями синтезу мітохондріальних aaRS, наразі здійснюється на підставі загальних рекомендацій щодо ведення ПМЦ.

Рекомендована література

1. Chihade J. Mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetases. Enzymes. 2020;48:175–206. doi: 10.1016/bs.enz.2020.07.003. Epub 2020 Sep 8. PMID: 33837704.
2. Del Greco C, Antonellis A. The Role of Nuclear-Encoded Mitochondrial tRNA Charging Enzymes in Human Inherited Disease. Genes (Basel). 2022 Dec 9;13(12):2319. doi: 10.3390/genes13122319. PMID: 36553587; PMCID: PMC9777667.
3. Figuccia S, Degiorgi A, Ceccatelli Berti C, Baruffini E, Dallabona C, Goffrini P. Mitochondrial Aminoacyl-tRNA Synthetase and Disease: The Yeast Contribution for Functional Analysis of Novel Variants. Int J

- Mol Sci. 2021 Apr 26;22(9):4524. doi: 10.3390/ijms22094524. PMID: 33926074; PMCID: PMC8123711.
4. Fine AS, Nemeth CL, Kaufman ML, Fatemi A. Mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetase disorders: an emerging group of developmental disorders of myelination. *J Neurodev Disord.* 2019 Dec 16;11(1):29. doi: 10.1186/s11689-019-9292-y. PMID: 31839000; PMCID: PMC6913031.
 5. Kong LY, Wu YZ, Cheng RQ, Wang PH, Peng BW. Role of Mutations of Mitochondrial Aminoacyl-tRNA Synthetases Genes on Epileptogenesis. *Mol Neurobiol.* 2023 Sep;60(9):5482–5492. doi: 10.1007/s12035-023-03429-1. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37316759.
 6. Moulinier L, Ripp R, Castillo G, Poch O, Sissler M. MiSynPat: An integrated knowledge base linking clinical, genetic, and structural data for disease-causing mutations in human mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetases. *Hum Mutat.* 2017 Oct;38(10):1316–1324. doi: 10.1002/humu.23277. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28608363; PMCID: PMC5638098.
 7. Oprescu SN, Griffin LB, Beg AA, Antonellis A. Predicting the pathogenicity of aminoacyl-tRNA synthetase mutations. *Methods.* 2017 Jan 15;113:139–151. doi: 10.1016/j.ymeth.2016.11.013. Epub 2016 Nov 20. PMID: 27876679; PMCID: PMC5253330.
 8. Picchioni D, Antolin-Fontes A, Camacho N, Schmitz C, Pons-Pons A, Rodríguez-Escribà M, Machallekidou A, Güler MN, Siatra P, Carretero-Junquera M, Serrano A, Hovde SL, Knobel PA, Novoa EM, Solà-Vilarrubias M, Kaguni LS, Stracker TH, Ribas de Pouplana L. Mitochondrial Protein Synthesis and mtDNA Levels Coordinated through an Aminoacyl-tRNA Synthetase Subunit. *Cell Rep.* 2019 Apr 2;27(1):40–47.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.022. PMID: 30943413.
 9. Podmanicky O, Gao F, Munro B, Jennings MJ, Boczonadi V, Hathazi D, Mueller JS, Horvath R. Mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetases trigger unique compensatory mechanisms in neurons. *Hum Mol Genet.* 2024 Feb 18;33(5):435–447. doi: 10.1093/hmg/ddad196. PMID: 37975900; PMCID: PMC10877469.
 10. Sissler M, González-Serrano LE, Westhof E. Recent Advances in Mitochondrial Aminoacyl-tRNA Synthetases and Disease. *Trends Mol*

Med. 2017 Aug;23(8):693–708. doi: 10.1016/j.molmed.2017.06.002. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28716624.

11. Steenweg ME, Ghezzi D, Haack T, Abbink TE, Martinelli D, van Berkel CG, Bley A, Diogo L, Grillo E, Te Water Naudé J, Strom TM, Bertini E, Prokisch H, van der Knaap MS, Zeviani M. Leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate 'LTBL' caused by EARS2 mutations. Brain. 2012 May;135(Pt 5):1387–94. doi: 10.1093/brain/aws070. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22492562.

2.2.6. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ ІМПОРТУ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ПРОТЕЇНІВ

Майже всі мітохондріальні білки, крім 13 протеїнів МДЛ, кодуються генами ядерної ДНК, синтезуються в цитоплазмі клітини і в незрілому вигляді імпортуються в комплексі з шаперонами в мітохондрії людини.

Порушення імпорту білків-попередників у мітохондріальний матрикс призводить до внутрішньомітохондріального протеїнового дисбалансу та зниження ефективності функціонування мітохондрій.

2.2.6.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних із порушеннями імпорту мітохондріальних протеїнів

Мітохондріальні цитопатії, зумовлені порушенням імпорту протеїнів у мітохондрії, характеризуються найрізноманітнішим спектром клінічної симптоматики – від ознак нейродегенерації до ураження кістково-м'язової системи (табл. 60).

Таблиця 60

**Коротка характеристика мітохондріальних захворювань,
зумовлених порушенням механізмів імпорту протеїнів у
мітохондрію**

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
ЗАХВОРЮВАННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІОНУВАННЯ ТРАНСЛОКАЗИ ЗОВНІШНЬОЇ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ МЕМБРАНИ		
Дефект протеїну 70 транслокази зовнішньої мітохондріальної мембрани		
<i>ТОММ70</i>	с.1660А > Т, с.1820С > Т	У хворих спостерігається субнанізм, затримка психомоторного розвитку, мікроцефалія, м'язова гіпотонія, гіперрефлексія, атаксія, тяжка анемія, лактацидоз
Дефект протеїну 50 транслокази зовнішньої мітохондріальної мембрани		
<i>ТІММ50</i>	с.335С>А, с.341Г>А, с.569Г>С, с.755С>Т, с.805Г>А	3-метилглутаконова ацидурія типу 9 (MGCA9). Характерними ознаками синдрому MGCA9 є субнанізм, дисморфічні риси обличчя, важка затримка психомоторного розвитку, розумова відсталість, ранній початок судомних пароксизмів, м'язова гіпотонія або спастичність, кардіоміопатія, апное, дисплазія тазостегнового суглоба, сколіоз, підвищена екскреція 3-метилглутаконової кислоти із сечею
Дефект протеїну транслоказного асоційованого двигуна 16		
<i>PAM16</i>	с.226–9С>Т	Синдром SMDMDM (spondylometaphyseal dysplasia, Megarbane – Dagher – Melkitype), аутосомно-рецесивна спондилометафізарна дисплазія, тип Мегарбейн-Дагер-Мелкі. Синдром SMDMDM являє собою летальну спондилометафізарну дисплазію, яка характеризується пре- і постнатальною затримкою розвитку довжини тіла за рахунок різомелічного укорочення кінцівок, вираженої затримки психомоторного розвитку, черепно-лицевими дисморфіями, такими як виступаючий лоб, запале перенісся, короткий ніс з вивернутими вперед ніздрями, низько розташованими вухними раковинами

Продовження табл. 60

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект мітохондріальної процесингової пептидази		
Дефект субодиниці альфа мітохондріальної процесингової пептидази		
<i>PMPSA</i>	c.287C>T, c.766G>A, c.1129G>A, c.1543G>A	Синдром аутосомно-рецесивної спіноцеребелярної атаксії 2 (SCAR2; ORPHA:1170). У хворих спостерігається мозочкова атаксія, що прогресує, ністагм, повільні сакадичні рухи очних яблук. Спіноцеребелярна атаксія при РМРСА-зв'язаному синдромі SCAR2 проявляється у поєднанні з розумовою відсталістю та катарактою
Дефект субодиниці бета-мітохондріальної процесингової пептидази		
<i>PMPCB</i>	c.524G>A	РМРСВ-пов'язана спіноцеребелярна атаксія. Синдром характеризується тяжкою атаксією, вираженою дистонією, атрофією зорового нерва, білково-енергетичною недостатністю. МРТ-ознаки: атрофія мозочка, яка прогресує та ураження базальних гангліїв
	c.530T>G, c.523C>T, c.524G>A, c.601G>C, c.1265T>C	Синдром множинних мітохондріальних дисфункцій 6 типу (multiple mitochondrial dysfunctions syndrome 6 – MMDS6). Синдром MMDS6 характеризується раннім початком, ознаками нейродегенерації, яка прогресує. Маніфестація захворювання, як правило, відзначається на першому році життя, найчастіше у дітей із мікроцефалією. Перші симптоми синдрому MMDS6 виникають на тлі гарячкових захворювань у вигляді рефрактерних судомних нападів та/або нез'ясованої м'язової гіпотонії на тлі лактатацидозу. Надалі виникають атаксія, дистонія і атрофія зорового нерва. Спостерігається затримка і можливий регрес психомоторного розвитку, розумова відсталість з відсутністю осмисленої мови. Найчастіше хворі неспроможні самостійно пересуватися. МРТ-ознаки ураження головного мозку: прогресуюча мозочкова атрофія та ураження базальних гангліїв

Закінчення табл. 60

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект малих шаперонів TIM		
<i>TIMM8A</i>	с.1 A >T, с.127delT	Синдром Мора–Транебьєрга (Mohr–Tranebjaerg syndrome; ORPHA:52368) характеризується глухотою, порушенням зору, що призводить до кортикальної сліпоти, дистонією, переломами і розумовою відсталістю
Дефект транслокази 22 внутрішньої мітохондріальної мембрани		
<i>TIMM22</i>	с.97G>C	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 43 типу (COXPD43). Мітохондріальна міопатія, що характеризується затримкою внутрішньоутробного розвитку, м'язовою гіпотонією зі зниженням спонтанних рухів, труднощами при годуванні, лактацидозом та затримкою мієлінізації головного мозку

2.2.6.2. Особливості терапії

Немає особливостей лікування цієї групи захворювань.

Рекомендована література

- Callegari S, Cruz-Zaragoza LD, Rehling P. From TOM to the TIM23 complex – handing over of a precursor. *Biol Chem*. 2020 May 26;401(6–7):709–721. doi: 10.1515/hsz-2020-0101. PMID: 32074073.
- Dutta D, Briere LC, Kanca O, Marcogliese PC, Walker MA, High FA, Vanderver A, Krier J, Carmichael N, Callahan C, Taft RJ, Simons C, Helman G, Network UD, Wangler MF, Yamamoto S, Sweetser DA, Bellen HJ. De novo mutations in TOMM70, a receptor of the mitochondrial import translocase, cause neurological impairment. *Hum Mol Genet*. 2020 Jun 3;29(9):1568–1579. doi: 10.1093/hmg/ddaa081. PMID: 32356556; PMCID: PMC7268787.
- Haastrup MO, Vikramdeo KS, Singh S, Singh AP, Dasgupta S. The Journey of Mitochondrial Protein Import and the Roadmap to Follow. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 27;24(3):2479. doi: 10.3390/ijms24032479. PMID: 36768800; PMCID: PMC9916854.

4. Jobling RK, Assoum M, Gakh O, Blaser S, Raiman JA, Mignot C, Roze E, Dürr A, Brice A, Lévy N, Prasad C, Paton T, Paterson AD, Roslin NM, Marshall CR, Desvignes JP, Roëckel-Trevisiol N, Scherer SW, Rouleau GA, Mégarbané A, Isaya G, Delague V, Yoon G. PMPCA mutations cause abnormal mitochondrial protein processing in patients with non-progressive cerebellar ataxia. *Brain*. 2015 Jun;138(Pt 6):1505–17. doi: 10.1093/brain/awv057. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25808372; PMCID: PMC4542620.
5. Lee-Glover LP, Shutt TE. Mitochondrial quality control pathways sense mitochondrial protein import. *Trends Endocrinol Metab*. 2024 Apr;35(4):308–320. doi: 10.1016/j.tem.2023.11.004. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38103974.
6. Mehawej C, Delahodde A, Legeai-Mallet L, Delague V, Kaci N, Desvignes JP, Kibar Z, Capo-Chichi JM, Chouery E, Munnich A, Cormier-Daire V, Mégarbané A. The impairment of MAGMAS function in human is responsible for a severe skeletal dysplasia. *PLoS Genet*. 2014 May 1;10(5): e1004311. doi: 10.1371/journal.pgen.1004311. PMID: 24786642; PMCID: PMC4006740.
7. Mir A, Hadab S, Sammak M, Alhazmi R, Housawi Y, Bashir S. Complete resolution of epileptic spasms with vigabatrin in a patient with 3-methylglutaconic aciduria caused by TIMM50 gene mutation. *Clin Genet*. 2020 Jul;98(1):102–103. doi: 10.1111/cge.13763. Epub 2020 May 5. PMID: 32369862.
8. Mukhtar M, Thakkur K, Chacinska A, Bragoszewski P. Mechanisms of stress management in mitochondrial protein import. *Biochem Soc Trans*. 2023 Dec 20;51(6):2117–2126. doi: 10.1042/BST20230377. PMID: 37987513.
9. Ng MYW, Wai T, Simonsen A. Quality control of the mitochondrion. *Dev Cell*. 2021 Apr 5;56(7):881–905. doi: 10.1016/j.devcel.2021.02.009. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33662258.
10. Pacheu-Grau D, Callegari S, Emperador S, Thompson K, Aich A, Topol SE, Spencer EG, McFarland R, Ruiz-Pesini E, Torkamani A, Taylor RW, Montoya J, Rehling P. Mutations of the mitochondrial carrier translocase channel subunit TIM22 cause early-onset mitochondrial myopathy. *Hum Mol Genet*. 2018 Dec 1;27(23):4135–4144. doi: 10.1093/hmg/ddy305. PMID: 30452684; PMCID: PMC6240735.

11. Palmer CS, Anderson AJ, Stojanovski D. Mitochondrial protein import dysfunction: mitochondrial disease, neurodegenerative disease and cancer. *FEBS Lett.* 2021 Apr;595(8):1107–1131. doi: 10.1002/1873-3468.14022. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33314127.
12. Reyes A, Melchionda L, Burlina A, Robinson AJ, Ghezzi D, Zeviani M. Mutations in TIMM50 compromise cell survival in OxPhos-dependent metabolic conditions. *EMBO Mol Med.* 2018 Oct;10(10):e8698. doi: 10.15252/emmm.201708698. PMID: 30190335; PMCID: PMC6180300.
13. Tort F, Ugarteburu O, Texidó L, Gea-Sorlí S, García-Villoria J, Ferrer-Cortès X, Arias Á, Matalonga L, Gort L, Ferrer I, Guitart-Mampel M, Garrabou G, Vaz FM, Pristoupilova A, Rodríguez MIE, Beltran S, Cardellach F, Wanders RJ, Fillat C, García-Silva MT, Ribes A. Mutations in TIMM50 cause severe mitochondrial dysfunction by targeting key aspects of mitochondrial physiology. *Hum Mutat.* 2019 Oct;40(10):1700–1712. doi: 10.1002/humu.23779. Epub 2019 May 17. PMID: 31058414.
14. Vögtle FN, Brändl B, Larson A, Pendziwiat M, Friederich MW, White SM, Basinger A, Kücükköse C, Muhle H, Jähn JA, Keminer O, Helbig KL, Delto CF, Myketin L, Mossmann D, Burger N, Miyake N, Burnett A, van Baalen A, Lovell MA, Matsumoto N, Walsh M, Yu HC, Shinde DN, Stephani U, Van Hove JLK, Müller FJ, Helbig I. Mutations in PMPCB Encoding the Catalytic Subunit of the Mitochondrial Presequence Protease Cause Neurodegeneration in Early Childhood. *Am J Hum Genet.* 2018 Apr 5;102(4):557–573. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.02.014. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29576218; PMCID: PMC5985287.
15. Wiedemann N, Pfanner N. Mitochondrial Machineries for Protein Import and Assembly. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun 20;86:685–714. doi: 10.1146/annurev-biochem-060815-014352. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28301740.
16. Zhao T, Goedhart C, Pfeffer G, Greenway SC, Lines M, Khan A, Innes AM, Shutt TE. Skeletal Phenotypes Due to Abnormalities in Mitochondrial Protein Homeostasis and Import. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 6;21(21):8327. doi: 10.3390/ijms21218327. PMID: 33171986; PMCID: PMC7664180.

2.2.7. МИТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ КОНТРОЛЮ ЗА ПРОТЕОСТАЗОМ МИТОХОНДРІЙ

Регулювання протеостазу мітохондрій здійснюється групою шаперонів і мітопротеаз. Мутації генів шаперонів та мітопротеаз супроводжуються акумуляцією неправильно згорнутих і таких, що деградували, білків у внутрішньому мітохондріальному просторі. Це різко знижує функціональні можливості мітохондрій та збільшує продукцію АКМ.

2.2.7.1. Клінічна характеристика захворювань, пов’язаних з порушеннями контролю за протеостазом

Мітохондріальні цитопатії, зумовлені порушенням контролю якості мітохондріальних протеїнів характеризуються широким спектром клінічних проявів від ознак тяжкого ураження головного мозку до прояву ізольованих форм кардіоміопатій, нефропатій. Атаксія є характерним симптомом мутацій генів *AFG3L2*, *YME1L*, *PITRM1*, *PMPCA*, *PMPCB*; спастична паралепгія – *HSPD1*, *ATAD3A*; судоми – *HSPE1*, *AFG3L2*, *ATAD3A*; есенціальний тремор – *HTRA2*; атрофія зорового нерва – *AFG3L2*, *ATAD3A*, *YME1L*; гіпертрофічна кардіоміопатія – *ATAD3A*, *HSPD*, *XPNPEP3*; нефропатія – *XPNPEP3* (табл. 61).

Таблиця 61

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, зумовлених порушенням контролю за протеостазом

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
ЗАХВОРЮВАННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ ФОЛДУВАННЯ І ДОЗРІВАННЯ ПРОТЕЇНІВ		
Дефект морталіну		
HSPA9	c.376C > T, c.383A > G, c.882_883delAG	Синдром EVEN-PLUS (EVEN-PLUS syndrome)
	c.409_410del, c.1373_1378del	Вроджена сидеробластна анемія 4 типу (congenital sideroblastic anemia 4 – SIDBA4)

Продовження табл. 61

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
HSPA9	p.R126W, p.A476T	Хвороба Паркінсона
	p.A476T, p.P509S	Нейробластома
Дефект білка теплового шоку 60		
HSPD1	c.292G>A, p.Gln-461Glu, p.Gly563Ala	Аутосомно-домінантна спастична параплегія 13 (SPG13; ORPHA:100994). Крім ознак дитячого церебрального паралічу, у хворих відзначається дилатаційна кардіоміопатія
	g.1512A>G	Аутосомно-рецесивна гіпомієлінізуюча лейко-дистрофія (autosomal recessive hypomyelinating leukodystrophy – HLD4)
	p.V98I, p. Q461E	SPG13
Дефект білка теплового шоку 10		
HSPE1	c.217C>T	Інфантильні судоми
ЗАХВОРЮВАННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ ДЕГРАДАЦІЇ ПРОТЕЇНІВ		
Дефект субодиниці 2 AAA матриксної пептидази, подібної до AFG3		
AFG3L2		Див. 2.2.5.2.1
Дефект протеїну 3A, що містить домен AAA сімейства АТФаз		
ATAD3A	c.1064 G >A	Спадкова спастична параплегія (hereditary spastic paraplegia – HSP), аксональна нейропатія та дискінетичний церебральний параліч
	c.980G>C	Вроджена катаракта, гіпертрофічна кардіоміопатія в поєднанні з підвищеною екскрецією 3-метилглутаконової кислоти з сечею
	c.1217T>G	Фатальна неонатальна гіпоплазія мозочка, судоми, аксіальна гіпотонія, гіпертрофічна кардіоміопатія, гепатомегалія, вроджена катаракта та черепно-лицеві дисморфії
	c.299C>G, c.1582C>T, c. 528+3A>G	Синдром Харела-Юна (Harel-Yoon syndrome – HAYOS; ocular anomalies-axonal neuropathy-developmental delay syndrome; ORPHA:496790) – синдромний розлад нейророзвитку, що характеризується затримкою психомоторного розвитку, інтелектуальною недостатністю, гіпотонією тулуба, очними аномаліями, спастичністю та периферичною нейропатією та, можливо, перинатальною летальною кардіоміопатією

Продовження табл. 61

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
ATAD3A	c.1609 T >A, c.1614+2_1616+16 del	Аксональна сенсорно-моторна нейропатія та неонатальна катаракта
	c.230 T >G, c.634 C >T, c.634 C > T	Аномалії базальних гангліїв та білої речовини, помутніння рогівки, катаракта, GFAP-позитивний гліоз сітківки та виснаження гангліозних клітин сітківки
	c.251T>C	Синдром Харела–Юна без кардіоміопатії чи атрофії зорового нерва
	c.229C>G	Затримка фізичного та психомоторного розвитку, вроджена катаракта та гіпертрофічна кардіоміопатія
	c.150C>G	М'язова гіпотонія, помутніння рогівки, гіпертрофічна кардіоміопатія, атрофія / гіпоплазія мозочка та високий рівень екскреції 3-метилглутаконової кислоти з сечею
	c.508C>T	Труднощі в навчанні, атаксія, атрофія м'язів, приглухуватість, атрофія / гіпоплазія мозочка
	c.707G>T	Гіпотонія м'язів тулуба, підвищений тонус м'язів кінцівок, гіпертрофічна кардіоміопатія, атрофія / гіпоплазія мозочка
	c.229C>G	Двостороння вроджена катаракта, косоокість, резидуальний ністагм, офтальмоплегія, гіпотонія, гіпореклексія, аксональна сенсорно-моторна нейропатія, затримка розвитку довжини тіла, мозочкові розлади
	c.624_644del	Синдром Харела–Юна, прогресуючий бульбарний параліч та obsesивно- компульсивний розлад
Дефект Іон пептидази 1		
LONP1	c.1392 G >A, c.2009 C >T, c.2014 C >T, c.2026 C >T, c.2036 G >A, c.2161C >G, c.2245 C >T, c. 2300 G >A, c.1892C>A/ c.2171C>T, c.2779–2781 delATC	Синдром CODAS (cerebral, ocular, dental, auricular, and skeletal anomalies syndrome; ORPHA:1458) – синдром церебральних, очних, зубних, аурикулярних та скелетних аномалій

Продовження табл. 61

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект YME1 подібної до 1 АТФази		
YME1L	c.616C<T	Синдром атрофії зорового нерва 11 типу (optic atrophy-11 – OPA11). Затримка розвитку в дитячому віці, м'язова слабкість, атаксія та атрофія зорового нерва
Дефект HtrA серинпептидази 2		
HTRA2	rs72470545	Хвороба Паркінсона 13 типу. Есенційний тремор
	c.728_730delinsCAT, c.906+1G>C, c.1211G>A, c.1312_1316del	3-метилглутаконова ацидурія 8 типу (3-methylglutaconic aciduria type VIII–MGCA8). У хворих з народження відзначаються судоми, м'язова гіпотонія, патологічні рухи, нейтропенія, високий рівень екскреції 3-метилглутаконової кислоти із сечею
Дефект мітохондріальної проміжної пептидази		
MIPEP	c.212 T > A, c.916C > T, c.1027A > G, c.1534C > G; c.1745 T > G; c.1804G > T	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 31 типу (COXPD31; ORPHA:478049). Затримка психомоторного розвитку, гіпертрофічна кардіоміопатія, м'язова гіпотонія, катаракта
Дефект пітрилізин металопептидази 1		
PITRM1	c.548G> A, c.2795C>T	Аутосомно-рецесивна спіноцеребелярна атаксія 30 типу (SCAR30). Атаксичний синдром, когнітивні порушення, психоз. МРТ-ознаки: атрофія мозочка, односторонні зміни таламуса
	c.2239dupG	Атаксичний синдром, пов'язаний з розумовою відсталістю та персистою епілепсією. МРТ-ознаки ураження головного мозку: помірна атрофія мозочка, ураження таламуса
Дефект субодиниці α пептидази мітохондріального процесингу		
PMPCA		Див. 2.2.6.1
Дефект субодиниці β пептидази мітохондріального процесингу		
PMPCB		Див. 2.2.6.1
Дефект X-проліламінопептидази 3		
XPNPEP3	c.719_720insA, c.931_934 delAACA	Аутосомно-рецесивна нефронофтизоподібна нефропатія 1 типу (nephronophthisis-like nephropathy-1 – NPHPL1). Синдром є циліопатією і характеризується прогресуючою нирковою недостатністю і кардіопатією

Закінчення табл. 61

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект мітохондріальної дезагрегази сімейства <i>ClpB</i>		
<i>CLPB</i>	c.803C>T, c.961A>T, c.1222A>G, c.1249C>T	3-метилглутаконова ацидурія 7 типу з катарактою, неврологічними порушеннями та нейтропенією (3-methylglutaconic aciduria type VII, with cataracts, neurologic involvement and neutropenia – MEGCANN). Синдром проявляється в перші дні життя ознаками прогресуючої атрофії головного мозку, руховими розладами, вродженою нейтропенією, катарактою, високою екскрецією 3-метилглутаконової кислоти із сечею. Спостерігаються різомелічне вкорочення кінцівок та черепно-лицеві дисморфії

Мутації гена морталіну асоційовані з розвитком хвороби Паркінсона та EVEN-PLUS синдрому; гена *ATAD3A* – синдрому Харела–Юна; гена *LONP1* – синдрому CODAS.

Синдром EVEN-PLUS (syndrome epiphyses, vertebrae, ears and nose, plus associated findings; ORPHA:496751) характеризується затримкою внутрішньоутробного розвитку, гіпоплазією середньої частини обличчя, аномальним патерном волосся, аплазією шкіри, атрезією анального каналу, агенезією крижів. У хворих з синдромом EVEN-PLUS спостерігаються характерні черепно-лицеві дисморфії: мікротія, маленький ніс з трикутними ніздрями, гіпоплазія або дисплазія вушних раковин (рис. 88).

Також для синдрому EVEN-PLUS характерні клінічні ознаки, такі як затримка розвитку довжини тіла, аплазія шкіри, вроджені вади серця, атрезія ануса, коротка грудна клітина, розщеплення хребців, диспластична вертлужна западина, дисплазія голівок стегнових кісток, роздвоєння дистальних відділів стегнових кісток, латеральне зміщення надколінника, агенезія крижа, гіподонтія.

Синдром Харела–Юна (Harel-Yoon syndrome – HAYOS; ocular anomalies-axonal neuropathy-developmental delay syndrome; ORPHA:496790) є аутосомно-домінантним мітохондріальним

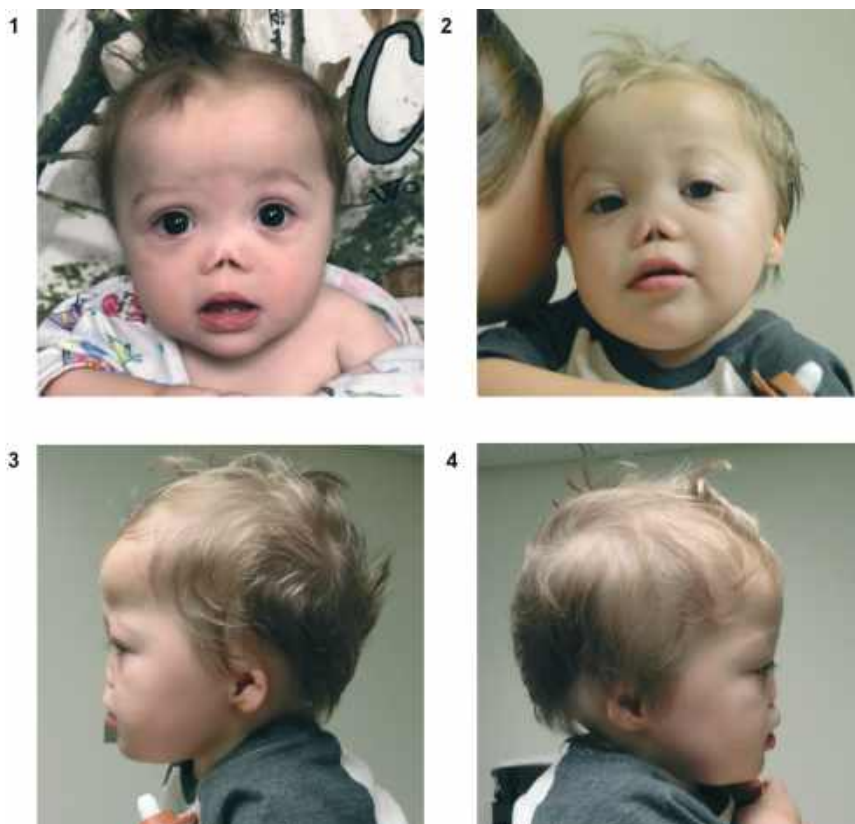


Рис. 88. Черепно-лицеві дисморфії у хворої з синдромом EVEN-PLUS [Younger G. і співавт., 2020]

Примітка: фронтальний вид хворої у віці 8 (1) та 28 місяців (2): дугоподібні брови; гіпопластичне перенісся, трикутні ніздрі; лівий (3) та правий (4) профіль хворої віком 28 місяців: плоский профіль обличчя; гіпоплазія середньої частини обличчя, маленькі та низько посажені вушні раковини, гіпоплазія верхніх завитків, вузький зовнішній слуховий прохід.

захворюванням, яке характеризується мультисистемністю ураження органів. Основними клінічними ознаками синдрому є: затримка фізичного та психомоторного розвитку, розумова відсталість, м'язова гіпотонія, атрофія зорового нерва, аксональна нейропатія та гіпертрофічна кардіоміопатія. У всіх хворих спосте-

рігаються лактацидоз та високий рівень екскреції проміжних продуктів циклу Кребса із сечею. Патогномонічними ознаками синдрому HAYOS вважають черепно-лицеві дисморфії та кілеподібну деформацію грудної клітки. Найчастіше відзначаються такі черепно-лицеві дисморфії, як: подовжене лице, високий лоб, трикутної форми ніс, мікрогнатія, прогнатія (рис. 89).



Рис. 89. Черепно-лицеві дисморфії у хворих із синдромом Харела–Юна [Harel T. та співавт., 2016]

Примітка: подовжене лице, високий лоб, глибоко посажені очні яблука, трикутної форми ніс, прогнатія.

Синдром CODAS (CODAS (cerebral, ocular, dental, auricular, and skeletal anomalies syndrome) syndrome; ORPHA:1458) характеризується затримкою фізичного та психомоторного розвитку, черепно-лицевими дисморфіями, двосторонньою ядерною катарактою, блефароптозом, носослізною борозною, аномаліями вушних раковин, приглухуватістю, метафізарною дисплазією тазостегнового суглоба, розщелиною хребта (рис. 90), затримкою епіфізарної осифікації та прорізування зубів.



Рис. 90. Черепно-лицеві дисморфії та ураження кісткової системи хворих на синдром CODAS [Strauss KA. та співавт., 2015]

Примітка: 1, 2 – у 5-річної дитини з гомозиготною мутацією по с.2161C>G гена *LONP1* відзначаються широкий череп, сплюснена середня частина обличчя; блефароптоз, рифлений кінчик носа, вивернуті ніздрі, «зморщені» вушні раковини; 3, 4 – сколіоз та вальгусна деформація колінного суглоба.

2.2.7.2. Особливості терапії

Нині немає особливих клінічних підходів до терапії хворих цієї групи.

Рекомендована література

1. Abdul-Raheem J, Nikkola E, Chen Z, Rohena L. Expanding the phenotype of Harel-Yoon syndrome: A case report suggesting a genotype/phenotype correlation. *Am J Med Genet A*. 2024 Oct;194(10): e63647. doi: 10.1002/ajmg.a.63647. Epub 2024 Jun 15. PMID: 38877820.
2. Alizadeh R, Jamshidi S, Keramatipour M, Moeinian P, Hosseini R, Otukesh H, Talebi S. Whole Exome Sequencing Reveals a XPNPEP3 Novel Mutation Causing Nephronophthisis in a Pediatric Patient. *Iran Biomed J*. 2020 Nov;24(6):405–8. doi: 10.29252/ibj.24.6.400. Epub 2020 May 31. PMID: 32660933; PMCID: PMC7601541.
3. Bross P, Fernandez-Guerra P. Disease-Associated Mutations in the HSPD1 Gene Encoding the Large Subunit of the Mitochondrial HSP60/HSP10 Chaperonin Complex. *Front Mol Biosci*. 2016 Aug 31;3:49. doi: 10.3389/fmolb.2016.00049. PMID: 27630992; PMCID: PMC5006179.
4. Brunetti D, Catania A, Viscomi C, Deleidi M, Bindoff LA, Ghezzi D, Zeviani M. Role of PITRM1 in Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration. *Biomedicines*. 2021 Jul 17;9(7):833. doi: 10.3390/biomedicines9070833. PMID: 34356897; PMCID: PMC8301332.
5. Chen L, Li Y, Zambidis A, Papadopoulos V. ATAD3A: A Key Regulator of Mitochondria-Associated Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 7;24(15):12511. doi: 10.3390/ijms241512511. PMID: 37569886; PMCID: PMC10419812.
6. Chiang HL, Fuh JL, Tsai YS, Soong BW, Liao YC, Lee YC. Expanding the phenotype of AFG3L2 mutations: Late-onset autosomal recessive spinocerebellar ataxia. *J Neurol Sci*. 2021 Sep 15;428:117600. doi: 10.1016/j.jns.2021.117600. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34333379.
7. Dorison N, Gaignard P, Bayot A, Gelot A, Becker PH, Fourati S, Lebigot E, Charles P, Wai T, Therond P, Slama A. Mitochondrial dysfunction caused by novel ATAD3A mutations. *Mol Genet Metab*. 2020 Sep-

- Oct;131(1–2):107–113. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.09.002. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32933822.
8. Eldomery MK, Akdemir ZC, Vögtle FN, Charnng WL, Mulica P, Rosenfeld JA, Gambin T, Gu S, Burrage LC, Al Shamsi A, Penney S, Jhangiani SN, Zimmerman HH, Muzny DM, Wang X, Tang J, Medikonda R, Ramachandran PV, Wong LJ, Boerwinkle E, Gibbs RA, Eng CM, Lalani SR, Hertecant J, Rodenburg RJ, Abdul-Rahman OA, Yang Y, Xia F, Wang MC, Lupski JR, Meisinger C, Sutton VR. MIPEP recessive variants cause a syndrome of left ventricular non-compaction, hypotonia, and infantile death. *Genome Med.* 2016 Nov 1;8(1):106. doi: 10.1186/s13073-016-0360-6. PMID: 27799064; PMCID: PMC5088683.
 9. Gibellini L, De Gaetano A, Mandrioli M, Van Tongeren E, Bortolotti CA, Cossarizza A, Pinti M. The biology of Lonp1: More than a mitochondrial protease. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2020;354:1–61. doi: 10.1016/bs.ircmb.2020.02.005. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32475470.
 10. Hanes I, McMillan HJ, Ito Y, Kernohan KD, Lazier J, Lines MA, Dymant DA. A splice variant in ATAD3A expands the clinical and genetic spectrum of Harel-Yoon syndrome. *Neurol Genet.* 2020 Jun 3;6(4):e452. doi: 10.1212/NXG.0000000000000452. PMID: 32607449; PMCID: PMC7286657.
 11. Harel T, Yoon WH, Garone C, Gu S, Coban-Akdemir Z, Eldomery MK, Posey JE, Jhangiani SN, Rosenfeld JA, Cho MT, Fox S, Withers M, Brooks SM, Chiang T, Duraine L, Erdin S, Yuan B, Shao Y, Moussallem E, Lamperti C, Donati MA, Smith JD, McLaughlin HM, Eng CM, Walkiewicz M, Xia F, Pippucci T, Magini P, Seri M, Zeviani M, Hirano M, Hunter JV, Srouf M, Zanigni S, Lewis RA, Muzny DM, Lotze TE, Boerwinkle E; Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics; University of Washington Center for Mendelian Genomics; Gibbs RA, Hickey SE, Graham BH, Yang Y, Buhas D, Martin DM, Potocki L, Graziano C, Bellen HJ, Lupski JR. Recurrent De Novo and Biallelic Variation of ATAD3A, Encoding a Mitochondrial Membrane Protein, Results in Distinct Neurological Syndromes. *Am J Hum Genet.* 2016 Oct 6;99(4):831–845. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.007. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27640307; PMCID: PMC5065660.
 12. Havalová H, Ondrovičová G, Keresztesová B, Bauer JA, Pevala V, Kutejová E, Kunová N. Mitochondrial HSP70 Chaperone System-The Influence of Post-Translational Modifications and Involvement in

- Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 28;22(15):8077. doi: 10.3390/ijms22158077. PMID: 34360841; PMCID: PMC8347752.
13. Innes AM, Chudley AE, Reed MH, Shuckett EP, Hildes-Ripstein GE, Greenberg CR. Third case of cerebral, ocular, dental, auricular, skeletal anomalies (CODAS) syndrome, further delineating a new malformation syndrome: first report of an affected male and review of literature. *Am J Med Genet*. 2001 Jul 22;102(1):44–7. doi: 10.1002/1096-8628(20010722)102:1<44::aid-ajmg1410>3.0.co;2–7. PMID: 11471171.
 14. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Álvarez I, Pastor P, Agúndez JAG. Genomic Markers for Essential Tremor. Pharmaceuticals (Basel). 2021 May 27;14(6):516. doi: 10.3390/ph14060516. PMID: 34072005; PMCID: PMC8226734.
 15. Li SX, He N, Liao JX, Lu XG, Hu WG, Liu XR, Liao WP, Song XW, Li B. Association of LONP1 gene with epilepsy and the sub-regional effect. *Sci Rep*. 2024 Oct 26;14(1):25575. doi: 10.1038/s41598-024-77039-9. PMID: 39462050; PMCID: PMC11513111.
 16. Liu M, Li H, Ren S, Ding C. A new phenotype of EVEN-PLUS syndrome in a Chinese family and literature review. *Mol Genet Genomic Med*. 2024 Jan;12(1): e2335. doi: 10.1002/mgg3.2335. PMID: 38284453; PMCID: PMC10797836.
 17. Meng Q, Li BX, Xiao X. Toward Developing Chemical Modulators of Hsp60 as Potential Therapeutics. *Front Mol Biosci*. 2018 Apr 20;5:35. doi: 10.3389/fmolb.2018.00035. PMID: 29732373; PMCID: PMC5920047.
 18. Moseng MA, Nix JC, Page RC. Biophysical Consequences of EVEN-PLUS Syndrome Mutations for the Function of Mortalin. *J Phys Chem B*. 2019 Apr 25;123(16):3383–3396. doi: 10.1021/acs.jpcc.9b00071. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30933555; PMCID: PMC6483861.
 19. Pulman J, Ruzzenente B, Horak M, Barcia G, Boddaert N, Munnich A, Rötig A, Metodiev MD. Variants in the MIPEP gene presenting with complex neurological phenotype without cardiomyopathy, impair OXPHOS protein maturation and lead to a reduced OXPHOS abundance in patient cells. *Mol Genet Metab*. 2021 Nov;134(3):267–

273. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.09.005. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34620555.
20. Rodriguez A, Von Salzen D, Holguin BA, Bernal RA. Complex Destabilization in the Mitochondrial Chaperonin Hsp60 Leads to Disease. *Front Mol Biosci.* 2020 Jul 14;7:159. doi: 10.3389/fmolb.2020.00159. PMID: 32766281; PMCID: PMC7381220.
21. Royer-Bertrand B, Castillo-Taucher S, Moreno-Salinas R, Cho TJ, Chae JH, Choi M, Kim OH, Dikoglu E, Campos-Xavier B, Girardi E, Superti-Furga G, Bonafé L, Rivolta C, Unger S, Superti-Furga A. Mutations in the heat-shock protein A9 (HSPA9) gene cause the EVEN-PLUS syndrome of congenital malformations and skeletal dysplasia. *Sci Rep.* 2015 Nov 24;5:17154. doi: 10.1038/srep17154. PMID: 26598328; PMCID: PMC4657157.
22. Saunders C, Smith L, Wibrand F, Ravn K, Bross P, Thiffault I, Christensen M, Atherton A, Farrow E, Miller N, Kingsmore SF, Ostergaard E. CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria. *Am J Hum Genet.* 2015 Feb 5;96(2):258–65. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.020. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25597511; PMCID: PMC4320254.
23. Strauss KA, Jinks RN, Puffenberger EG, Venkatesh S, Singh K, Cheng I, Mikita N, Thilagavathi J, Lee J, Sarafianos S, Benkert A, Koehler A, Zhu A, Trovillion V, McGlinchey M, Morlet T, Deardorff M, Innes AM, Prasad C, Chudley AE, Lee IN, Suzuki CK. CODAS syndrome is associated with mutations of LONP1, encoding mitochondrial AAA+ Lon protease. *Am J Hum Genet.* 2015 Jan 8;96(1):121–35. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.003. PMID: 25574826; PMCID: PMC4289676.
24. Yoo SD, Han YR, Kim DH, Lee SA. Five-year follow-up outcomes of comprehensive rehabilitation in Korean siblings with cerebral, ocular, dental, auricular, skeletal anomalies (CODAS) syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jun;98(23): e15908. doi: 10.1097/MD.00000000000015908. PMID: 31169704; PMCID: PMC6571205.

2.2.8. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ СИНТЕЗУ ЛІПІДІВ МЕМБРАН МІТОХОНДРІЙ

Біосинтез фосфоліпідів, які є основним структурним елементом мембран, у тому числі мітохондріальних, відіграє ключову роль у підтримці оптимальної активності функціонування мітохондрій та їх взаємодії з молекулярними компонентами цитоплазми та органелами клітини. Продемонстровано, що комплекси електрон-транспортного ланцюга розташовуються на спеціалізованих доменах внутрішньої мітохондріальної мембрани, форма яких підтримується фосфатидилетаноламіном та мітохондріально-специфічним ліпідом кардіоліпіном. Дисфункція молекулярних механізмів, що забезпечують біосинтез фосфоліпідів, таких як: регулятор OPA3 метаболізму зовнішньої мітохондріальної мембрани (outer mitochondrial membrane lipid metabolism regulator OPA3 – OPA3); протеїн 1, що містить активний сериновий сайт (serine active site containing 1 – SERAC1), фосфоліпідтрансацилаза або регулятор транскрипції 1, що містить домен WW/ тафазин (WW domain containing transcription regulator 1 / tafazzin – WWTR1/TAZ), ацилгліцеролкіназа (acylglycerol kinase – AGK) та представник C19 сімейства білків теплового шоку DnaJ (Hsp40) (DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C19 – DNAJC19), супроводжується розвитком ПМЦ. Дефіцит активності SERAC1 призводить до порушення ремоделювання фосфатидилгліцерину і, як наслідок, пригнічення трансферу холестерину; дефіцит WWTR1/TAZ та DNAJC19 супроводжуються порушенням функціонування кардіоліпіну, а дефіцит AGK призводить до недостатності генерації фосфатидних та лізофосфатидних кислот, що діють як сигнальні молекули.

2.2.8.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями синтезу фосфоліпідів мембран мітохондрій

Мутації генів, що беруть участь у біогенезі фосфоліпідів, клінічно виявляються кардіоміопатіями (*WWTR1*, *AGK*, *DNAJC19*) або атрофією зорового нерва (*OPA3*).

Мутації гена *OPA3* асоційовані з синдромом Костефа (Costeff syndrome; autosomal recessive optic atrophy plus syndrome, Costeff optic atrophy syndrome, 3-methylglutaconic aciduria type 3, ORPHA:67047), 3-метилглутаконовою ацидурією 3 типу та синдромом атрофії зорового нерва 3 із катарактою; *SERAC1* – з синдромом MEGDEL (MEG – 3-methylglutaconic aciduria, D – deafness, E – encephalopathy, L–Leigh-like disease; 3-methylglutaconic aciduria type 3, ORPHA:352328); гена *WWTR1* – з синдромом Барта (Barth syndrome – BTHS; ORPHA:111), гена *AGK* – з синдромом Сенгерса (Sengers syndrome, congenital cataract-hypertrophic cardiomyopathy-mitochondrial myopathy syndrome, MTDPS10; ORPHA:1369), гена *DNAJC19* – з синдромом DCMA або 3-метилглутаконовою ацидурією 5 типу (dilated cardiomyopathy with ataxia; 3-methylglutaconic aciduria type 5; ORPHA:66634) (табл. 62).

Таблиця 62

**Коротка характеристика мітохондріальних захворювань,
зумовлених порушенням синтезу фосфоліпідів мембран
мітохондрій**

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект регулятора <i>OPA3</i> метаболізму зовнішньої мітохондріальної мембрани		
<i>OPA3</i>	c.1A>G, c.142+5G>C, c.415C>T, c.941C>G	Домінантна атрофія зорового нерва, синдром MGCA3 (3-methylglutaconic aciduria type III), 3-метилглутаконова ацидурія 3 типу. <i>OPA3</i> -пов'язана атрофія зорового нерва проявляється в поєднанні з затримкою розвитку довжини тіла, ліподистрофією, когнітивними та екстрапірамідними розладами, катарактою, 3-метилглутаконовою ацидурією
	c.143–1G>C, c.365T>C	Синдром Костефа (Costeff syndrome) проявляється атрофією зорового нерва та досить важкими хореатетодними розладами рухів. Маніфестація синдрому відзначається до десятирічного віку хворих
	c.277G>A	Атрофія зорового нерва 3 типу з катарактою

Закінчення табл. 62

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект протеїну 1, що містить активний сериновий сайт		
<i>SERAC1</i>	c.91A>T, c.1502–1G>C	Синдром MEGDEL характеризується клінічними проявами, подібними до синдрому Лея, у поєднанні з нейросенсорною глухотою та 3-метилглутаконовою ацидурією
Дефект тафазину		
<i>WWTR1</i>	c.348C>T, c.253insC, Intron 1+9G>C	Синдром Барта. Синдром MGCA2 (3-methylglutaconic aciduria type II), 3- метилглутаконова ацидурія 2 типу
Дефект ацилгліцеролкінази		
<i>AGK</i>	c.523_524delAT, c.424–1G>A, c.409C>T, c.877+3G>T, c.871C>T, c.1035dup	Синдром Сенгерса характеризується гіпертрофічною кардіоміопатією, міопатією скелетних м'язів та катарактою
Дефект представника C19 сімейства білків теплового шоку DnaJ		
<i>DNAJC19</i>	IVS3–1G>C, c.130–1G>C, c.63delC	Синдром DCMA або синдром MGCA5 (3-methylglutaconic aciduria type V) являє собою дилатційну кардіоміопатію в поєднанні з атаксією і 3-метилглутаконовою ацидурією V типу

Синдром Барта є кардіоміопатією в поєднанні з затримкою розвитку довжини тіла, міопатією проксимальних скелетних м'язів, нейтропенією і високим рівнем екскреції 3-метилглутаконової кислоти із сечею в осіб чоловічої статі. Синдром успадковується за рецесивним Х-зчепленим типом. У хворих на BTHS ідентифіковано понад 200 патогенних мутацій гена *WWTR1*, повний список зареєстрованих мутацій наведений на сайті Фонду синдрому Барта (<https://www.barthsyndrome.org/research/tafazzindatabase.html>).

Захворювання проявляється в перші роки життя хворого ознаками серцевої недостатності, порушеннями провідності та збудливості серця та високою частотою інфекційних бактеріальних захворювань. Характерними ознаками BTHS, особливо у хлопчиків раннього та переддошкольного віку, є черепно-лицеві дисморфії,

такі як: високий широкий лоб, глибоко посаджені очі, повні щоки, загострене підборіддя, що видається вперед, великі вушні раковини, які надають зовнішності образ «херувима» (рис. 91).



Рис. 91. Особливості фенотипу хворих на BTSH [Clarke SL. та співавт., 2013]

Обличчя «херувима» в поєднанні з кардіоміопатією та м'язовою гіпотонією дозволяють запідозрити це мітохондріальне захворювання.

Частота виявлення основних клінічних ознак у хворих з BTSH наведена в табл. 63.

Таблиця 63

Клінічні прояви синдрому Барта

Клінічні ознаки	Частота виявлення
М'язова гіпотонія	97 %
Кардіоміопатія	73 %
Нейтропенія	70–90 %
Затримка розвитку довжини тіла – препубертатний період життя	58 %
Синдром подовженого інтервалу QT	25–43 %
Аритмія	10–20 %

У більшості випадків VTHS кардіоміопатія діагностується в перші шість місяців життя хворих. При VTHS можуть траплятися дилатаційна, гіпертрофічна, змішана форми кардіоміопатії та фіброеластоз ендокарда. Кардіоміопатії можуть супроводжуватися шлуночковими аритміями, асоційованими з раптовою смертю.

Нейтропенія у хворих на VTHS характеризується вираженою фенотипічною варіабельністю: вона може проявитися як у неонатальний період, так і в період раннього дитинства, може бути постійною та переривчастою, легкою та важкою. В результаті нейтропенії у хворих з VTHS спостерігаються рецидивні респіраторні захворювання, стоматити, гінгівіти, періанальний дерматит, схильність до септичного перебігу бактеріальних інфекцій.

Міопатія проявляється м'язовою слабкістю, переважно проксимальних м'язів, не прогресує і зазвичай стабілізується в підлітковому віковому періоді життя.

У хворих на VTHS спостерігається затримка розвитку довжини тіла, статевого дозрівання та дозрівання кісткової системи.

У більшості випадків спостерігається 3-метилглутаконова ацидурія 2 типу, рівень 3-метилглутаконової кислоти в сечі може бути підвищений у 5–20 разів порівняно з фізіологічною нормою. Однак ця біохімічна ознака має низьку діагностичну цінність, оскільки вміст 3-метилглутаконової кислоти в сечі у хворих з VTHS коливається в широкому діапазоні.

2.2.8.2. Особливості терапії

Переважно використовується посиндромальна терапія.

Рекомендована література

1. Al Teneiji A, Siriwardena K, George K, Mital S, Mercimek-Mahmutoglu S. Progressive Cerebellar Atrophy and a Novel Homozygous Pathogenic DNAJC19 Variant as a Cause of Dilated Cardiomyopathy Ataxia Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2016 Sep;62:58–61. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.03.020. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27426421.
2. Alfaraidi AT, ALSulimani NK, Garout W. Incidental Finding of MEGDEL Syndrome at a Tertiary Care Center in Saudi Arabia. *Cureus*. 2024 Mar 1;16(3): e55308. doi: 10.7759/cureus.55308. PMID: 38559521; PMCID: PMC10981795.
3. Anikster Y. Costeff Syndrome. 2006 Jul 28 [updated 2020 Apr 30]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301646.
4. Bagli E, Zikou AK, Agnantis N, Kitsos G. Mitochondrial Membrane Dynamics and Inherited Optic Neuropathies. *In Vivo*. 2017 Jul-Aug;31(4):511–525. doi: 10.21873/invivo.11090. PMID: 28652416; PMCID: PMC5566899.
5. Cole LK, Mejia EM, Sparagna GC, Vandel M, Xiang B, Han X, Dedousis N, Kaufman BA, Dolinsky VW, Hatch GM. Cardiolipin deficiency elevates susceptibility to a lipotoxic hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2020 Jul;144:24–34. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.05.001. Epub 2020 May 11. PMID: 32418915.
6. Ferreira C, Pierre G, Thompson R, Vernon H. Barth Syndrome. 2014 Oct 9 [updated 2020 Jul 9]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 25299040.
7. Finsterer J, Scorza FA, Fiorini AC, Scorza CA. MEGDEL Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2020 Sep;110:25–29. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.03.009. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32684373.
8. Haghighi A, Haack TB, Atiq M, Mottaghi H, Haghighi-Kakhki H, Bashir RA, Ahting U, Feichtinger RG, Mayr JA, Rötig A, Lebre AS, Klopstock T, Dworschak A, Pulido N, Saeed MA, Saleh-Gohari N, Holzerova E, Chinnery PF, Taylor RW, Prokisch H. Sengers syndrome: six novel AGK mutations in seven new families and review of the phenotypic

- and mutational spectrum of 29 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Aug 20;9:119. doi: 10.1186/s13023-014-0119-3. PMID: 25208612; PMCID: PMC4167147.
9. Huna-Baron R, Yahalom G, Anikster Y, Ben Zeev B, Hoffmann C, Hassin-Baer S. Neuro-Ophthalmic Phenotype of OPA3. *J Neuroophthalmol*. 2022 Mar 1;42(1): e147-e152. doi: 10.1097/WNO.0000000000001249. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33870938.
 10. Miller PC, Ren M, Schlame M, Toth MJ, Phoon CKL. A Bayesian Analysis to Determine the Prevalence of Barth Syndrome in the Pediatric Population. *J Pediatr*. 2020 Feb;217:139–144. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.074. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31732128.
 11. Miller PC, Ren M, Schlame M, Toth MJ, Phoon CKL. A Bayesian Analysis to Determine the Prevalence of Barth Syndrome in the Pediatric Population. *J Pediatr*. 2020 Feb;217:139–144. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.074. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31732128.
 12. Nielson JR, Rutter JP. Lipid-mediated signals that regulate mitochondrial biology. *J Biol Chem*. 2018 May 18;293(20):7517–7521. doi: 10.1074/jbc.R117.001655. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29348169; PMCID: PMC5961036.
 13. Ojala T, Polinati P, Manninen T, Hiippala A, Rajantie J, Karikoski R, Suomalainen A, Tyni T. New mutation of mitochondrial DNAJC19 causing dilated and noncompaction cardiomyopathy, anemia, ataxia, and male genital anomalies. *Pediatr Res*. 2012 Oct;72(4):432–7. doi: 10.1038/pr.2012.92. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22797137.
 14. Pang J, Bao Y, Mitchell-Silbaugh K, Veevers J, Fang X. Barth Syndrome Cardiomyopathy: An Update. *Genes (Basel)*. 2022 Apr 8;13(4):656. doi: 10.3390/genes13040656. PMID: 35456462; PMCID: PMC9030331.
 15. Sabbah HN. Barth syndrome cardiomyopathy: targeting the mitochondria with elamipretide. *Heart Fail Rev*. 2021 Mar;26(2):237–253. doi: 10.1007/s10741-020-10031-3. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33001359; PMCID: PMC7895793.
 16. Thompson R, Jefferies J, Wang S, Pu WT, Takemoto C, Hornby B, Heyman A, Chin MT, Vernon HJ. Current and future treatment approaches for Barth syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 2022 Jan;45(1):17–28. doi: 10.1002/jimd.12453. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34713454.

2.2.9. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІОНУВАННЯ КОМПЛЕКСУ MICOS

Сайт мітохондріального контакту та системи організації крист MICOS у поєднанні з АТФ-синтазою F_1F_0 та протеїном OPA1 беруть участь в організації архітектури та ремоделюванні крист внутрішньої мітохондріальної мембрани, де розташовуються комплекси OXPHOS.

Система MICOS, враховуючи те, що основний компонент MICOS – протеїн MIC10 безпосередньо взаємодіє з синтазою F_1F_0 -АТФ, яка локалізується на вигнутих краях основ крист, забезпечує ефективність функціонування МДЛ. порушення синтезу протеїнів MICOS призводить до глобальної дисфункції МДЛ.

2.2.9.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями функціонування комплексу MICOS

Встановлено, що мутації генів, які кодують структурні елементи MICOS, спричиняють розвиток ПМЦ. Так, мутації гена субодиниці 13 комплексу MICOS (mitochondrial contact site and cristae organizing system subunit 13 – MICOS 13) лежать в основі фатальної гепато-енцефалопатії; мутації гена субодиниці 26 комплексу MICOS (apolipoprotein O – APOO) – в основі міопатії та розумової відсталості; мутації гена протеїну 10, що містить coiled-coil-helix-coiled-coil-helix домен (coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 10 – CHCHD10) – в основі бічного аміотрофічного склерозу, лобно-скроневої деменції, мозочкової атаксії, спінальної моторної нейропатії з пізнім початком, міопатії та хвороби Шарко–Марі–Тута 2 типу; тоді як мутації протеїну 2, що містить coiled-coil-helix-coiled-coil-helix домен (coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2 – CHCHD) – в основі хвороби Паркінсона (табл. 64).

Таблиця 64

**Коротка характеристика мітохондріальних захворювань,
зумовлених порушенням функціонування комплексу MICOS**

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект субодиниці 13 комплексу MICOS		
MICOS13	c.30–1G>A, c.13_29del, c.260–2A>G	Синдром комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 37 типу (COXPD37). Фатальна мітохондріальна гепатоенцефалопатія. Захворювання проявляється з перших днів життя. У хворих відзначається мікроцефалія, м'язова гіпотонія з відсутністю довільних рухів, ураження печінки, гіпоглікемія, лактацидоз, 3-метилглутаконова ацидурія. Ранній летальний кінець
	g.54343438G>A	Шлуночкові аритмії та раптова серцева смерть
Дефект субодиниці 26 комплексу MICOS (аполіпопротеїну O)		
APOO MIC26	/ c.350T>C	Рецесивна X-зчеплена мітохондріальна міопатія з когнітивними порушеннями, розладами аутистичного спектра та лактацидозом
Дефект протеїну 2, що містить coiled-coil-helix-coiled-coil-helix домен		
CHCHD2	c.5C>T, c.182C>T	Хвороба Паркінсона
Дефект протеїну 10, що містить coiled-coil-helix-coiled-coil-helix домен		
CHCHD10	c.275A>G, c.306G>C	Бічний аміотрофічний склероз
	c.171G>A, c.176C>T	Аутосомно-домінантна лобно-скронева деменція та/або бічний аміотрофічний склероз 2 типу (frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis-2 – FTDALS 2; ORPHA:275872)
	c.197G>T	Спінальна м'язова атрофія типу Джокела (spinalmuscular atrophy Jokela type – SMAJ; ORPHA:276435). Спінальна моторна нейропатія з пізнім початком (lower motor neuron syndrome with late-adult onset)
	c.9 T>G, c.43C>A, c.234 G>A	Аутосомно-домінантна ізольована мітохондріальна міопатія (autosomal dominant isolated mitochondrial myopathy – IMMD)
	c.197G>T	Аксональна хвороба Шарко–Марі–Тута 2 типу

2.2.9.2. Особливості терапії

Посиндромальна терапія.

Рекомендована література

1. Eramo MJ, Lisnyak V, Formosa LE, Ryan MT. The 'mitochondrial contact site and cristae organising system' (MICOS) in health and human disease. *J Biochem.* 2020 Mar 1;167(3):243–255. doi: 10.1093/jb/mvz111. PMID: 31825482.
2. Guarani V, Jardel C, Chrétien D, Lombès A, Bénit P, Labasse C, Lacène E, Bourillon A, Imbard A, Benoist JF, Dorboz I, Gilleron M, Goetzman ES, Gagnard P, Slama A, Elmaleh-Bergès M, Romero NB, Rustin P, Ogier de Baulny H, Paulo JA, Harper JW, Schiff M. QIL1 mutation causes MICOS disassembly and early onset fatal mitochondrial encephalopathy with liver disease. *Elife.* 2016 Sep 13;5: e17163. doi: 10.7554/eLife.17163. PMID: 27623147; PMCID: PMC5021520.
3. 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.
4. Kishita Y, Shimura M, Kohda M, Akita M, Imai-Okazaki A, Yatsuka Y, Nakajima Y, Ito T, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y. A novel homozygous variant in MICOS13/QIL1 causes hepato-encephalopathy with mitochondrial DNA depletion syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Oct;8(10): e1427. doi: 10.1002/mgg3.1427. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32749073; PMCID: PMC7549589.
5. Rampelt H, van der Laan M. The Yin & Yang of Mitochondrial Architecture – Interplay of MICOS and F1Fo-ATP synthase in cristae formation. *Microb Cell.* 2017 Aug 7;4(8):236–239. doi: 10.15698/mic2017.08.583. PMID: 28845421; PMCID: PMC5568429.
6. Rubino E, Zhang M, Mongini T, Boschi S, Vercelli L, Vacca A, Govone F, Gai A, Giordana MT, Grinberg M, Rogaeva E, Rainero I. Mutation analysis of CHCHD2 and CHCHD10 in Italian patients with mitochondrial myopathy. *Neurobiol Aging.* 2018 Jun;66:181.e1–181.e2. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.02.007. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29519717.

7. Russell BE, Whaley KG, Bove KE, Labilloy A, Lombardo RC, Hopkin RJ, Leslie ND, Prada C, Assouline Z, Barcia G, Bouchereau J, Chomton M, Debray D, Dorboz I, Durand P, Gaignard P, Habes D, Jardel C, Labarthe F, Lévy J, Lombès A, Mehler-Jacob C, Melki J, Menvielle L, Munnich A, Mussini C, Pichard S, Rio M, Rötig A, Sissaoui S, Slama A, Miethke AG, Schiff M. Expanding and Underscoreing the Hepato-Encephalopathic Phenotype of QIL1/MIC13. *Hepatology*. 2019 Sep;70(3):1066–1070. doi: 10.1002/hep.30627. Epub 2019 May 16. PMID: 30912852.

2.2.10. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ НАКОПИЧЕННЯМ ТОКСИЧНИХ МЕТАБОЛІТІВ

Порушення функціонування мітохондріальних ферментів, що беруть участь в утилізації надлишку сірководню (H_2S) та метаболізм валіну, призводить до накопичення токсичних H_2S та валінових похідних, які пригнічують активність МДЛ. Сірководень у надмірній концентрації та валінові метаболіти мають цитотоксичний вплив на клітини організму, насамперед на клітини головного мозку.

2.2.10.1. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням утилізації сірководню

Сірководень в організмі людини генерується з цистеїну за допомогою трьох ферментів, таких як: цистатіонін-γ-ліаза, цистатіонін-β-синтаза, цистеїнамінотрансфераза. Найвища експресія цих ферментів характерна для клітин головного мозку. Цистатіонін-γ-ліаза розщеплює L-цистеїн на H_2S і L-серин. Цистатіонін-β-синтаза за рахунок конденсації L-цистеїну та L-гомоцистеїну сприяє утворенню H_2S і L-цистатіоніну. Цистеїнамінотрансфераза трансамінує L-цистеїн з α-кетоглутаратом, що зумовлює синтез 3-меркаптопірувату, який є субстратом меркаптопіруватсульфотрансферази. Каталітична активність останньої спричиняє утворення H_2S з 3-меркаптопірувату (рис. 92).

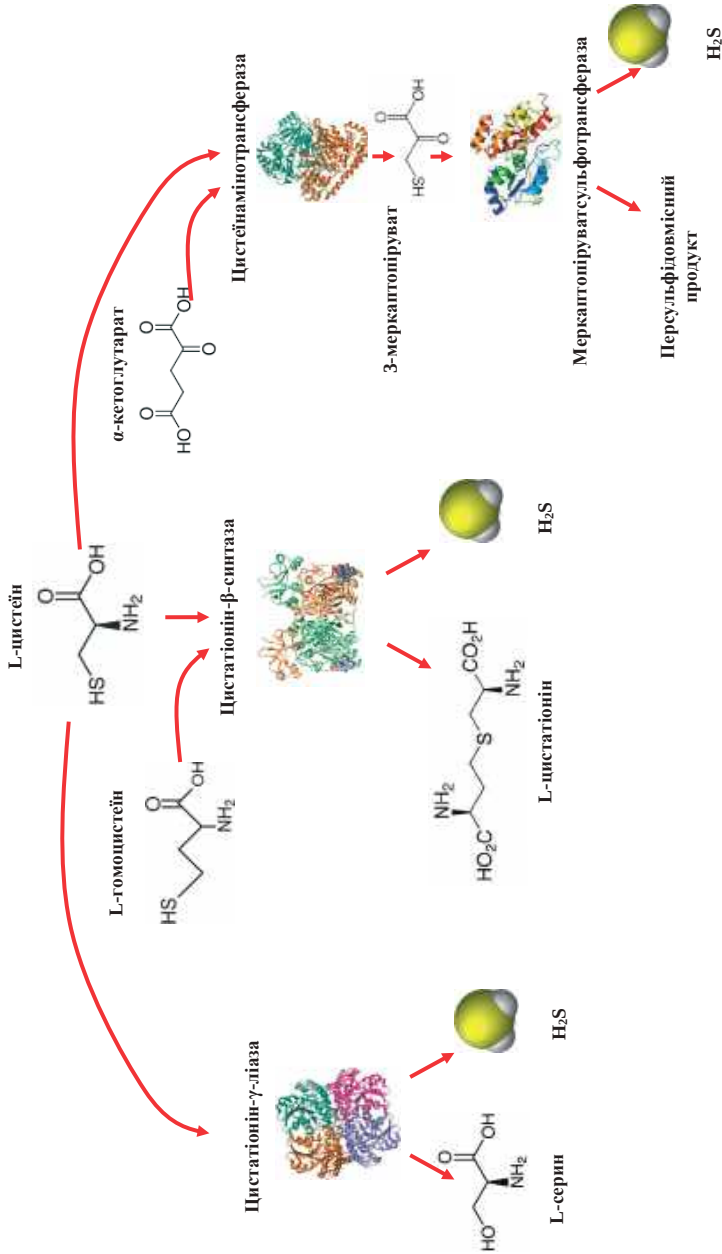


Рис. 92. Шляхи генерації H_2S

Необхідно зазначити, що генерація H_2S у нейронах в основному пов'язана з активністю цистатіонін- γ -ліази та цистеїнамінотрансферази, а в астроцитах – з активністю цистатіонін- β -синтази. Також активним продуцентом H_2S в організмі людини є мікроорганізми травного тракту, які здійснюють редукцію сульфату. Однак H_2S , який генерують бактерії мікробіоми кишківника, швидко метаболізується колоноцитами товстого кишківника.

Ендогенний H_2S є не лише сигнальним трансмітером, який у нейронах збільшує продукцію цАМФ, стимулює NMDA-асоційовані сигнальні шляхи, посилює надходження кальцію до астроцитів; але і є молекулою, що має виражені токсичні властивості. Основним компонентом мітохондріального механізму захисту від токсичної дії H_2S є флавофермент внутрішньої мембрани мітохондрій сульфідхіноноксидоредуктаза (sulfide quinone oxidoreductase – SQOR), яка, відновлюючи коензим Q10, окислює H_2S з утворенням персульфіду цистеїну. Сульфанова сірка з проміжної сполуки персульфіду цистеїну переноситься на глутатіон, в результаті чого синтезується стійка сполука – глутатіонперсульфід. Надалі глутатіонперсульфід окислюється залізо залежною персульфіддіоксигеназою (ETHE1 persulfide dioxygenase – ETHE1) з утворенням сульфіту та регенерацією глутатіону. Таким чином, SQOR запобігає накопиченню H_2S , а ETHE1 – H_2S та глутатіонперсульфіду. Мутації генів SQOR та ETHE1 призводять до надмірного накопичення H_2S , який селективно пригнічує активність комплексу IV МДЛ за рахунок зв'язування H_2S із залізом гему а цитохром c оксидази, індукуючи розвиток енцефалопатії. Крім того, висока концентрація H_2S пригнічує активність ацил-КоА-дегідрогеназ розгалужених амінокислот і ферментів, що беруть участь в β -окисленні жирних кислот, що призводить до надмірного утворення етилмалонової кислоти. Також H_2S пригнічує експресію β -секретази 1, яка бере участь у процесингу білка-попередника амілоїду, індукуючи розвиток нейродегенеративного процесу.

2.2.10.2. Мітохондріальні захворювання, обумовлені порушенням метаболізму валіну

У метаболізмі валіну бере участь ряд ферментів, послідовна дія яких зумовлює утворення пропіоніл-КоА. Дефіцит мітохондріальної коротколанцюгової еноіл-КоА-гідратази (enoyl-CoA hydratase, short chain 1 – ECHS1) та 3-гідроксиізобутирил-КоА-гідролази (3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase – HIBCH) супроводжується накопиченням токсичних дериватів валінового метаболізму (рис. 93).

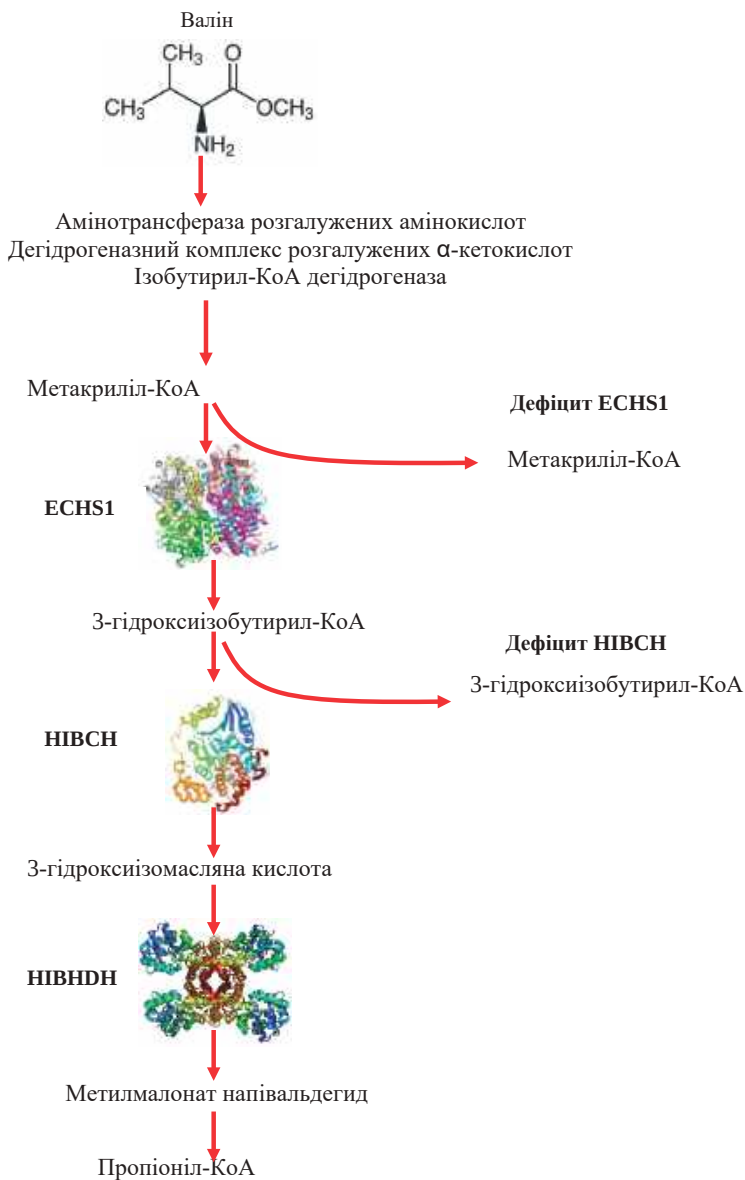


Рис. 93. Етапи метаболізму валіну та накопичення його дериватів за недостатності функціональної активності ECHS1, HIBCH

Коротколанцюгова еноіл-КоА-гідратаза є одним з п'яти ферментів, необхідних для мітохондріальної конвертації валіну в пропіоніл-КоА. Крім того, ECHS1 бере участь у деградації таких розгалужених амінокислот, як ізoleyцин і лейцин, та в другій стадії β-окислення жирних кислот, каталізуючи гідратацію субстратів із середньою довжиною ацильних ланцюгів. Дефіцит ферменту ECHS1, порушуючи валінову деградацію, зумовлює накопичення метакрилл-КоА, який, взаємодіючи з тіоловими групами, сприяє утворенню та накопиченню реактивних проміжних продуктів цистеаміну, цистеїну, карнітину, які викликають ушкодження клітин. Порушення β-окислення жирних кислот, обумовлене дефіцитом ECHS1, супроводжується розвитком кетотичної гіпоглікемії та метаболічного ацидозу.

Фермент HIBCH, каталізуючи п'яту стадію катаболічного шляху валіну, перетворює 3-гідроксиізобутирил-КоА в 3-гідроксиізомасляну кислоту. Мутації гена *HIBCH* індукують накопичення 3-гідроксиізобутирила-КоА та гідроксил-С4-карнітину. Накопичення метакрилла-КоА, що зумовлене дефіцитом HIBCH, супроводжується екскрецією S-(2-карбоксипропіл) цистеїну. Метакрилл-КоА та гідроксил-С4-карнітин пригнічують активність мітохондріальних ферментів МДЛ.

2.2.10.3. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з накопиченням токсичних метаболітів

Первинні мітохондріальні порушення утилізації H_2S та метаболізму валіну супроводжуються тяжкими ураженнями центральної нервової системи, що прогресують (табл. 65).

Таблиця 65

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, зумовлених накопиченням токсичних метаболітів

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
ЗАХВОРЮВАННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ДЕФІЦИТОМ УТИЛІЗАЦІЇ СІРКОВОДНЮ		
<i>Дефект сульфідгідрінооксидоредуктази</i>		
<i>SQOR</i>	c.637G > A, c.446delT	SQOR-пов'язаний синдром Лея. Маніфестація енцефалопатії відзначається у дошкільному чи шкільному віці дитини зазвичай після провокації гострими інфекційними захворюваннями та голодуванням. Захворювання починається з блювоти і млявості, з подальшим швидким розвитком енцефалопатії з тонічними судомами та лактацидозом. Надалі до явищ енцефалопатії додається погіршення недостатність із вираженим респіраторним дистресом. Після завершення гострої фази у хворих зберігається дефіцит пам'яті та уваги, труднощі в навчанні
<i>Дефект персульфідгідріоксигенази</i>		
<i>ETHE1</i>	c.3G>T+c.3G>T, c.131_132delAG, c.222_223insA, c.230delA+c.230delA, c.376-1G>T, c.406A>G, c.406A>G+c.488G>A, c.488G>A, c.505+1G>A, c.554T>G, c.604_605insG	Етилмалонова енцефалопатія (ethylmalonic encephalopathy – EE; ORPHA:51188). Перші симптоми етилмалонової енцефалопатії можуть виявитися в будь-якому періоді дитинства. Захворювання характеризується ознаками енцефалопатії з симетричним ураженням базальних гангліїв та стовбура головного мозку, хронічною діареєю, вазопатією та стійким лактацидозом. Енцефалопатія проявляється регресією психомоторного розвитку, генералізованою м'язовою гіпотонією, яка пізніше змінюється спастичним тетрапарезом. Хронічна діарея відрізняє етилмалонову енцефалопатію від SQOR-зв'язаної енцефалопатії. Вазопатія проявляється великим ураженням дрібних кровоносних судин у вигляді великої кількості петехій та акроціанозу. Патогномонічний високий рівень екскреції етилмалонової та метилбутиршинової кислот із сечею. Захворювання неухильно прогресує і зазвичай призводить до смерті протягом першого десятиліття життя. При лікуванні хворих на етилмалонову енцефалопатію рекомендують призначення метронідазолу, N-ацетилцистеїну як попередника глутатону, за необхідності проводиться трансплантація печінки

Закінчення табл. 65

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
	ЗАХВОРЮВАННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ МЕТАБОЛІЗМУ ВАЛІНА	
	Дефект мітохондріальної коротколанцюгової енноїл-КоА-гідратази 1	
<i>ECHS1</i>	c.2T>G; c.5C>T, c.74G>A/ c.74G>A, c.123_124del, c.161G>A/c.414 + 1G>A, c.414+3G>C, c.463G > A, c.473C>A, c.476A>G, c.473C>A, c.817A>G, c.830C > T	Дефіцит енноїл-КоА-гідратази-1 (enoyl-CoA hydratase-1 deficiency – ECHS1D; ORPHA:653880), ECHS1- пов'язаний синдром Лея. Маніфестація захворювання відзначається в ранньому періоді дитинства. Характерні виражена затримка чи регрес психомоторного розвитку, м'язова дистонія, рухові розлади. ECHS1-пов'язана енцефалопатія часто супроводжується епілептичними нападами, атрофією зорового нерва, приглухуватістю та кардіоміопатією. На відміну від дефекту HIBCH у хворих з мутаціями ECHS1 відзначається нормальний рівень вмісту 3-гідрокси-ізобутирил-карнітину в сироватці крові
	Дефект мітохондріальної 3-гідроксиізобутирил-КоА-гідралази	
<i>HIBCH</i>	c.79–1G>T, c.196C>T, c.236delC, c.304+3A>G, c.383T>A, c.410C>T, c.439–2A>G, c.452C>T, c.469C>T, c.641C>T, c.750+1G>A, c.808A>G, c.810–2A>C, c.913A>G, c.950G <A, c.977T>G, c.1010_1011+3delTTGTA, c.1027C>G, c.1036G>T	Дефіцит 3-гідроксиізобутирил-КоА-гідралази (3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency – HIBCHD; ORPHA:88639), HIBCH-пов'язаний синдром Лея. Маніфестація захворювання відзначається від 8 до 18 місяців життя. Першими симптомами є затримка психомоторного розвитку, дистонія, атаксія, косокість, ністагм, судоми та метаболічний ацидоз. Підвищений рівень концентрації 3-гідрокси-ізобутирил-карнітину (гідроксис4-карнітину) у сироватці крові, рівня вмісту S-(2-карбоксипропіл) цистеїну, 3-гідроксизовопарової кислоти в сечі. МРТ-ознаки: патерн характерний синдрому Лея. При ранній діагностиці та своєчасній терапії прогноз позитивний

2.2.10.4. Особливості терапії

При наданні допомоги в період загострення енцефалопатії, спричиненої мутаціями генів *SQOR*, *ETHE1*, рекомендують призначення дуже високих доз гідроксикобаламіну (70 мг/кг), який може зв'язувати H_2S .

При лікуванні хворих з мутаціями генів *HIBCH*, *ECHS1* рекомендують призначати: дієту з обмеженням валіну, L-карнітин (50 мг/кг на добу), коензим Q10 (10 мг/кг на добу), тіамін (10 мг/кг на добу) та рибофлавін (10 мг/кг на добу).

Рекомендована література

1. Çakar NE, Görükmez O. 3-Hydroxyisobutyryl-CoA Hydrolase (HIBCH) Deficiency Cases Diagnosed by Only HIBCH Gene Analysis and Novel Pathogenic Mutation. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021 May-Jun;24(3):372–378. doi: 10.4103/aian.AIAN_192_20. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34447000; PMCID: PMC8370149.
2. Friederich MW, Elias AF, Kuster A, Laugwitz L, Larson AA, Landry AP, Ellwood-Digel L, Mirsky DM, Dimmock D, Haven J, Jiang H, MacLean KN, Styren K, Schoof J, Goujon L, Lefrancois T, Friederich M, Coughlin CR 2nd, Banerjee R, Haack TB, Van Hove JLK. Pathogenic variants in *SQOR* encoding sulfide: quinone oxidoreductase are a potentially treatable cause of Leigh disease. *J Inherit Metab Dis*. 2020 Sep;43(5):1024–1036. doi: 10.1002/jimd.12232. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32160317; PMCID: PMC7484123.
3. Gowda VK, Srinivasan VM, Jetha K, Sugumar K, Bhat M, Shivappa SK, Bhat M, Christopher R. Case Series of Ethylmalonic Encephalopathy from Southern India. *J Pediatr Genet*. 2021 Dec 6;12(3):213–218. doi: 10.1055/s-0041-1740370. PMID: 37575639; PMCID: PMC10421674.
4. Landry AP, Ballou DP, Banerjee R. Hydrogen Sulfide Oxidation by Sulfide Quinone Oxidoreductase. *Chembiochem*. 2021 Mar 16;22(6):949–960. doi: 10.1002/cbic.202000661. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33080111; PMCID: PMC7969369.
5. Ng PC, Hendry-Hofer TB, Witeof AE, Brenner M, Mahon SB, Boss GR, Haouzi P, Bebartha VS. Hydrogen Sulfide Toxicity: Mechanism

- of Action, Clinical Presentation, and Countermeasure Development. *J Med Toxicol.* 2019 Oct;15(4):287–294. doi: 10.1007/s13181-019-00710-5. Epub 2019 May 6. PMID: 31062177; PMCID: PMC6825067.
6. Ozlu C, Chelliah P, Dahshi H, Horton D, Edgar VB, Messahel S, Kayani S. ECHS1 deficiency and its biochemical and clinical phenotype. *Am J Med Genet A.* 2022 Oct;188(10):2908–2919. doi: 10.1002/ajmg.a.62895. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35856138.
 7. Pata S, Flores-Rojas K, Gil A, López-Laso E, Marti-Sánchez L, Baide-Mairena H, Pérez-Dueñas B, Gil-Campos M. Clinical improvements after treatment with a low-valine and low-fat diet in a pediatric patient with enoyl-CoA hydratase, short chain 1 (ECHS1) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Sep 5;17(1):340. doi: 10.1186/s13023-022-02468-6. PMID: 36064416; PMCID: PMC9446769.
 8. Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto Y. ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Hum Mutat.* 2015 Feb;36(2):232–9. doi: 10.1002/humu.22730. PMID: 25393721.
 9. Sun D, Liu Z, Liu Y, Wu M, Fang F, Deng X, Liu Z, Song L, Murayama K, Zhang C, Zhu Y. Novel ECHS1 mutations in Leigh syndrome identified by whole-exome sequencing in five Chinese families: case report. *BMC Med Genet.* 2020 Jul 16;21(1):149. doi: 10.1186/s12881-020-01083-1. PMID: 32677908; PMCID: PMC7366304.
 10. Tan H, Chen X, Lv W, Linpeng S, Liang D, Wu L. Truncating mutations of HIBCH tend to cause severe phenotypes in cases with HIBCH deficiency: a case report and brief literature review. *J Hum Genet.* 2018 Jul;63(7):851–855. doi: 10.1038/s10038-018-0461-8. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29703962.
 11. Tiranti V, Briem E, Lamantea E, Mineri R, Papaleo E, De Gioia L, Forlani F, Rinaldo P, Dickson P, Abu-Libdeh B, Cindro-Heberle L, Owaidha M, Jack RM, Christensen E, Burlina A, Zeviani M. ETHE1 mutations are specific to ethylmalonic encephalopathy. *J Med Genet.* 2006 Apr;43(4):340–6. doi: 10.1136/jmg.2005.036210. Epub 2005 Sep 23. PMID: 16183799; PMCID: PMC2563233.
 12. Wang J, Liu Z, Xu M, Han X, Ren C, Yang X, Zhang C, Fang F. Clinical, Metabolic, and Genetic Analysis and Follow-Up of Eight Patients With HIBCH Mutations Presenting With Leigh/Leigh-Like Syndrome. *Front*

Pharmacol. 2021 Mar 8;12:605803. doi: 10.3389/fphar.2021.605803. Erratum in: Front Pharmacol. 2021 Jun 10;12:686933. PMID: 33762937; PMCID: PMC7982470.

2.2.11. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ВІТАМІНІВ ТА КОФАКТОРІВ

2.2.11.1. Дефіцит коензиму Q₁₀

Вітаміноподібна речовина коензим Q₁₀ (убіхінон, КоQ₁₀, СоQ₁₀) є ліпідним компонентом ланцюга перенесення електронів. Основними функціями КоQ₁₀ є: 1) трансфер електронів від комплексу I до комплексу II і далі до комплексу III респірасоми; 2) забезпечення перенесення протонів через ліпідний бішар внутрішньої мітохондріальної мембрани шляхом послідовних реакцій окислення та відновлення. Крім того, КоQ₁₀ має антиоксидантні властивості. Біосинтез КоQ₁₀ є складним багатоетапним процесом, в якому бере участь не менше ніж десять різних ферментів. Спочатку з тирозинового або фенілаланінового деривату – 4-гідроксибензоату – синтезується бензохінонова структура, а з ацетил-КоА – бічний поліізопреноїдний ланцюг; надалі здійснюється конденсація цих двох структур з утворенням КоQ₁₀ (рис. 94).

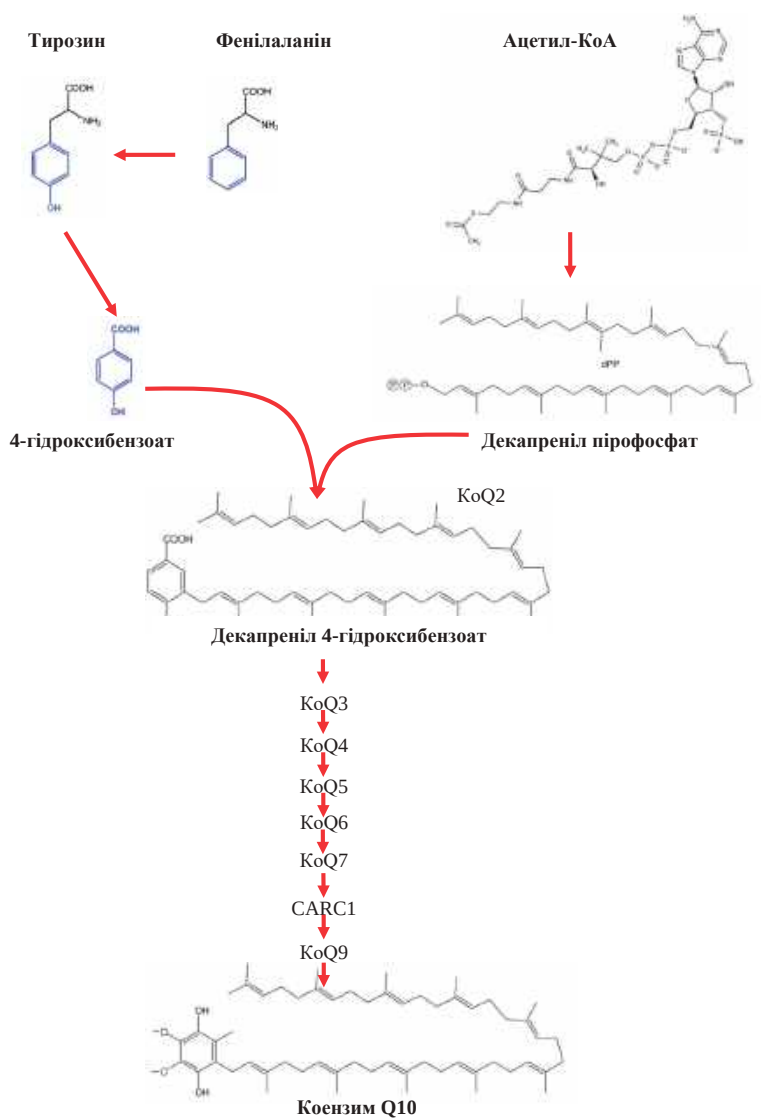


Рис. 94. Біосинтез коензиму Q10

Мутації генів, що беруть участь у біосинтезі CoQ_{10} , призводять до розвитку первинного дефіциту CoQ_{10} і, як наслідок, до порушення функціонування МДЛ.

2.2.11.1.1. Клінічна характеристика захворювань, зумовлених дефіцитом коензиму Q10

Первинні дефекти молекулярних компонентів, що беруть участь у синтезі CoQ_{10} , проявляються досить широким спектром клінічних симптомів. У хворих з дефіцитом CoQ_{10} можуть спостерігатися енцефалопатія, судомні пароксизми, атаксія, спастичність, міопатія, атрофія зорового нерва, катаракта, нейросенсорна приглухуватість, гіпертрофічна кардіоміопатія, нефропатії. Виділяють кілька стійких клінічних фенотипів, асоційованих з дефіцитом CoQ_{10} , такі як: важка інфантильна мультисистемна атрофія головного мозку, що включає енцефалопатію, кардіоміопатію та ниркову недостатність (*COQ2*, *COQ4*, *COQ8A*, *COQ9*); синдром Лея (*PDSS2*); мозочкова атаксія (*COQ2*, *COQ4*); фенотип, асоційований з нейросенсорною приглухуватістю (*COQ6*, *COQ7*, *PDSS1*); ізольована міопатія (*COQ7*); стероїдрезистентний нефротичний синдром та тубулопатії (*COQ2*, *COQ6*, *COQ8B*) (табл. 66). Слід зазначити, що з дефіцитом CoQ_{10} асоційовано розвиток різних метаболічних розладів (ЦД 2 типу, атеросклерозу, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, кардіоміопатій) та нейродегенеративних захворювань (хвороби Альцгеймера та Паркінсона).

Таблиця 66

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, зумовлених дефіцитом коензиму Q10

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект <i>CoQ2</i> поліпренілтрансферази		
<i>COQ2</i>	c.288dupC, c.376C>G, c.518G>A, c.701delT, c.832T>C, c.890A>G, c.973A>Gc.1213+1G>A, c.1058A>G	Стероїдрезистентний нефротичний синдром. Вважають, що приблизно 20% випадків стероїдрезистентного нефротичного синдрому зумовлені мутаціями гену <i>COQ2</i>

Продовження табл. 66

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
COQ2	c.326G>A	Тяжка інфантильна форма множинної системної атрофії головного мозку. Захворювання проявляється в періоді раннього дитячого віку міоклонічною епілепсією, гіпертрофічною кардіоміопатією з подальшим розвитком нефротичного синдрому
	c.403+10G, c.1178T>C	Множинна системна атрофія головного мозку (multiple system atrophy 1 – MSA1). Захворювання клінічно проявляється поєднанням паркінсонізму, рефрактерного до леводопи, з вегетативною недостатністю, мозочковою атаксією та пірамідними розладами
	c.437G>A, c.590G>A, c.683A>G, c.890A>G	Первинний дефіцит 1 коензиму Q10 (primary coenzyme Q10 deficiency-1 – COQ10D1), який проявляється інфантильною енцефаломіопатією і нефропатією
	c.469C>T, c.518G>A	Пігментний ретиніт та атрофія зорового нерва
Дефект CoQ4		
COQ4	c.155T>C, c.190C>T, c.197_198delGCinsAA, c.202G>C, c.245T>A, c.284G>A, c.421C>T, c.433C>G, c.473G>A, c.521_523delC-CA, c.577C>T, c.718C>T	Первинний дефіцит 7 коензиму Q10 (COQ10D7), інфантильна енцефалопатія з гіпертрофічною кардіоміопатією або без ураження серця. Захворювання проявляється з перших днів життя судомами та симптомами атрофії мозочка, лактатацидозом та, за наявності кардіоміопатії, ознаками серцевої недостатності
	c.23_33del11, c.331G>T, c.356C>T	Енцефалопатія з ранньою маніфестацією. Енцефалопатія, яка проявляється з перших днів життя судомами і такими симптомами, як м'язова атонія, респіраторний дистрес у дітей із мікроцефалією
	c.164G>T	Енцефалопатія з пізньою маніфестацією. Захворювання проявляється в середньому у восьмирічному віці хворого. Характерними ознаками є розумова відсталість, що прогресує, судоми, атаксія та спастичність

Продовження табл. 66

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
COQ4	с.190C>T	Енцефалопатія з клінічною маніфестацією на першому році життя судомами, атаксією, спастичністю, затримкою психомоторного та когнітивного розвитку, оро-лінгво-букко-моторною диспраксією
	с.483G>C	Розумова відсталість та летальний рабдоміоліз
	с.577C>T, с.718C>T	Прогресуюча спастичність та атаксія
Дефект CoQ6 монооксигеназ		
COQ6	с.249C>G, с.189_191del-GAA, с.484C>T, с.564G>A, с.763G>A, с.782C>T, с.1381C>T, с.1058C>A, с.1341G>A	Первинний дефіцит 6 коензиму Q10 (COQ10D6). Синдром характеризується ураженням нервової системи, стероїдрезистентним нефротичним синдромом, що прогресує та нейросенсорною приглухуватістю
	с.249C>G, с.1381C>T	Затримка розвитку довжини тіла, м'язова гіпотонія, гіпоальбумінемія, протеїнурія, тяжкий метаболічний ацидоз, ранній летальний вихід
	с.763G>A	Кардоміопатія
	с.804delC, с.1078C>T	Стероїдрезистентний нефротичний синдром, що прогресує
	с.1058C>A	Стероїдрезистентний нефротичний синдром, що прогресує, нейросенсорна приглухуватість та атрофія зорового нерва
	с.1078C>T	Протеїнурія, нефротичний синдром
Дефект CoQ7 гідроксилази		
COQ7	с.1A>G, с.35delG	Міопатія
	с.161G>A, с.319C>T, с.332T>C, с.422T>A, с.599_600delinsTAATGCATC	Первинний дефіцит 8 коензиму Q10 (COQ10D8). Фатальна енцефало-міо-нефрокардіопатія з персистуючим лактацидозом та ураженням базальних гангліїв. Затримка психомоторного, когнітивного та мовного розвитку, атаксія, спастичність, м'язова гіпотонія, швидка стомлюваність
	с.161G>A	Спадкова дистальна моторна нейропатія
	с.197T>A, с.446A>G	Нейродегенеративне захворювання з аксональною нейропатією

Продовження табл. 66

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
<i>COQ7</i>	c.308C>T / c.332T>C	Спастичність та двостороння нейросенсорна приглухуватість
Дефект <i>CoQ8A</i>		
<i>COQ8A</i>	c.636C>T, c.815G>A, c.1655G>A	Енцефалопатія, судоми та атрофія мозочка
	c.139+2T>C, c.803T>C, c.993C>T, c.1506+1G>A, c.1541A>G, c.16456G>A, c.500521del22insTTG, c.17501752delACC	Первинний дефіцит 4 коензиму Q10 (COQ10D4). Маніфестація захворювання відзначається в перші роки життя, одним із перших симптомів є мозочкова атаксія. Також характерні парціальна епілепсія, гіпотонія м'язів тулуба, помірне зниження інтелектуальних здібностей, затримка розвитку мови. У третини хворих пероральна терапія КоQ10 не супроводжується покращенням стану
	c.1534C>T	Розумова відсталість, мікроцефалія, судоми та спастична атаксія
	c.5 89–3C>G, c.1844G>A	Дистонія-атаксія з раннім погіршенням почерку
	c.993C>T	Тяжка інфантильна форма MSA. COQ8A-пов'язана мозочкова атаксія часто супроводжується когнітивними порушеннями, епілепсією, гіперкінетичними руховими розладами, непереносимістю фізичних навантажень
Дефект <i>CoQ8 B</i>		
<i>COQ8B</i>	c.521A>G, c.532C>T, c.857A>G, c.1027C>T, c.1199_1200insA, c.1356_1362delGGGCCCT	Нефротичний синдром 9 типу (nephrotic syndrome type 9 – NPHS9). Стероїдрезистентний нефротичний синдром, що прогресує
Дефект <i>CoQ9</i>		
<i>COQ9</i>	c.521+2T>C, c.711+3G>C, c.730C>T	Первинний дефіцит 5 коензиму Q10 (COQ10D5). Енцефалопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія та тубулопатія. Проявляється з перших днів життя судомами, гіпотермією, підвищеним м'язовим тонусом, серцевою та нирковою недостатністю, тяжким лактатацидозом
	c.384delG	Мікроцефалія та судоми

Закінчення табл. 66

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект субодиниці 1 декапренілдіфосфатсинтази		
PDSS1 (COQ1)	c.661C>T, c.716T>G, c.735G>T, c.977T>G, c.1183C>T	Первинний дефіцит 2 коензиму Q10 (COQ10D2). Мультисистемне захворювання, яке проявляється з дитячого віку помірною розумовою відсталістю, нейросенсорною приглухуватістю, атрофією зорового нерва, периферичною нейропатією, ожирінням, сітчастим ліведо
	c.661C>T; c.661–662inST	Ниркова недостатність, ранній летальний вихід
	c.735G>T	Атрофія зорового нерва та нейросенсорна глухота
	c.716 T > G; c.1183C>T	Дистальна фалангова еритема. Захворювання проявляється на першому році життя і характеризується еритемою шкіри в зоні дистальних фаланг, затримкою психомоторного розвитку, м'язовою гіпотонією, труднощами з годуванням, приглухуватістю, легеневою артеріальною гіпертензією, ретикулярною формою ліведо
Дефект субодиниці 2 декапренілдіфосфатсинтази		
PDSS2 (COQ10D3)	c.485A>G	Енцефаломіопатія, кардіоміопатія, нефротичний синдром, приглухуватість та пігментний ретиніт
	c.964C>T	Первинний дефіцит 3 коензиму Q10 (COQ10D3). Синдром Лея зі стероїдрезистентним нефротичним синдромом
	c.1145C>T	Дитячий церебральний параліч, атаксія

2.2.11.1.2. Особливості терапії

Хворим на первинний дефіцит КоQ₁₀ рекомендується призначати препарати, що містять КоQ₁₀, у високих дозах – від 300 мг до 3000 мг на добу.

Рекомендована література

1. Abdelhakim AH, Dharmadhikari AV, Ragi SD, de Carvalho JRL Jr, Xu CL, Thomas AL, Buchovecky CM, Mansukhani MM, Naini AB, Liao J, Jobanputra V, Maumenee IH, Tsang SH. Compound heterozygous inheritance of two novel COQ2 variants results in familial coenzyme Q deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Nov 13;15(1):320. doi: 10.1186/s13023-020-01600-8. PMID: 33187544; PMCID: PMC7662744.
2. AbuMaziad AS, Thaker TM, Tomasiak TM, Chong CC, Galindo MK, Hoyme HE. The role of novel COQ8B mutations in glomerulopathy and related kidney defects. *Am J Med Genet A.* 2021 Jan;185(1):60–67. doi: 10.1002/ajmg.a.61909. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33084234.
3. Desbats MA, Lunardi G, Doimo M, Trevisson E, Salviati L. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ10) deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Jan;38(1):145–56. doi: 10.1007/s10545-014-9749-9. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25091424.
4. Finsterer J. Stroke-Like Lesions or Epiphenomena of Seizures in COQ8A-Related Coenzyme-Q10 Deficiency. *Ann Indian Acad Neurol.* 2024 Jul 1;27(4):451–452. doi: 10.4103/aian.aian_50_24. Epub 2024 May 15. PMID: 38819413; PMCID: PMC11418769.
5. Hargreaves I, Heaton RA, Mantle D. Disorders of Human Coenzyme Q10 Metabolism: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 13;21(18):6695. doi: 10.3390/ijms21186695. PMID: 32933108; PMCID: PMC7555759.
6. Hashemi SS, Zare-Abdollahi D, Bakhshandeh MK, Vafaei A, Abolhasani S, Inanloo Rahatloo K, DanaeeFard F, Farboodi N, Rohani M, Alavi A. Clinical spectrum in multiple families with primary COQ10 deficiency. *Am J Med Genet A.* 2021 Feb;185(2):440–452. doi: 10.1002/ajmg.a.61983. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33215859.
7. Heeringa SF, Chernin G, Chaki M, Zhou W, Sloan AJ, Ji Z, Xie LX, Salviati L, Hurd TW, Vega-Warner V, Killen PD, Raphael Y, Ashraf S, Ovunc B, Schoeb DS, McLaughlin HM, Airik R, Vlangos CN, Gbadegesin R, Hinkes B, Saisawat P, Trevisson E, Doimo M, Casarin A, Pertegato V, Giorgi G, Prokisch H, Rötig A, Nürnberg G, Becker C, Wang S, Ozaltin F, Topaloglu R, Bakkaloglu A, Bakkaloglu SA, Müller D, Beissert A, Mir S, Berdeli A, Varpizen S, Zenker M, Matejas V, Santos-Ocaña C, Navas P, Kusakabe T, Kispert A, Akman S, Soliman NA, Krick S, Mundel P, Reiser J, Nürnberg P, Clarke CF, Wiggins RC,

- Faul C, Hildebrandt F. COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J Clin Invest*. 2011 May;121(5):2013–24. doi: 10.1172/JCI45693. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21540551; PMCID: PMC3083770.
8. Kurata K, Hosono K, Takayama M, Katsuno M, Saitsu H, Ogata T, Hotta Y. Retinitis pigmentosa with optic neuropathy and COQ2 mutations: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Jan 20;25:101298. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101298. PMID: 35112026; PMCID: PMC8789597.
 9. Kwong AK, Chiu AT, Tsang MH, Lun KS, Rodenburg RJT, Smeitink J, Chung BH, Fung CW. A fatal case of COQ7-associated primary coenzyme Q10 deficiency. *JIMD Rep*. 2019 Apr 3;47(1):23–29. doi: 10.1002/jmd2.12032. PMID: 31240163; PMCID: PMC6498831.
 10. Lin KY, Lam CW, Chan EY, Lee M, Chung BH, Fung CW, Rodenburg R, Licht C, Lap-Tak Ma A. Familial thrombotic microangiopathy in a child with coenzyme Q10 deficiency-associated glomerulopathy. *Pediatr Nephrol*. 2024 Sep 3. doi: 10.1007/s00467-024-06496-1. Epub ahead of print. PMID: 39225810.
 11. Lopriore P, Vista M, Tessa A, Giuntini M, Caldarazzo Ienco E, Mancuso M, Siciliano G, Santorelli FM, Orsucci D. Primary Coenzyme Q10 Deficiency-Related Ataxias. *J Clin Med*. 2024 Apr 19;13(8):2391. doi: 10.3390/jcm13082391. PMID: 38673663; PMCID: PMC11050807.
 12. Mantle D, Millichap L, Castro-Marrero J, Hargreaves IP. Primary Coenzyme Q10 Deficiency: An Update. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Aug 21;12(8):1652. doi: 10.3390/antiox12081652. PMID: 37627647; PMCID: PMC10451954.
 13. Ogaki K, Fujioka S, Heckman MG, Rayaprolu S, Soto-Ortolaza AI, Labbé C, Walton RL, Lorenzo-Betancor O, Wang X, Asmann Y, Rademakers R, Graff-Radford N, Uitti R, Cheshire WP, Wszolek ZK, Dickson DW, Ross OA. Analysis of COQ2 gene in multiple system atrophy. *Mol Neurodegener*. 2014 Nov 5;9:44. doi: 10.1186/1750-1326-9-44. PMID: 25373618; PMCID: PMC4233093.
 14. Quinzii CM, Emmanuele V, Hirano M. Clinical presentations of coenzyme q10 deficiency syndrome. *Mol Syndromol*. 2014 Jul;5(3–4):141–6. doi: 10.1159/000360490. PMID: 25126046; PMCID: PMC4112523.

15. Rauchová H. Coenzyme Q10 effects in neurological diseases. *Physiol Res.* 2021 Dec 30;70(Suppl4): S683-S714. doi: 10.33549/physiolres.934712. PMID: 35199552; PMCID: PMC9054193.
16. Rebelo AP, Tomaselli PJ, Medina J, Wang Y, Dohrn M, Nyvltova E, Denzi M, Garrett M, Smith S, Pestronk A, Li C, Ruiz A, Jacobs E, Feely SME, França MC, Gomes MV, Santos D, Kumar S, Lombard DB, Saporta M, Hekimi S, Barrientos A, Weihi C, Shy M, Marques W, Zuchner S. Biallelic variants in COQ7 cause distal hereditary motor neuropathy with upper motor neuron signs. *Brain.* 2023 May 12: awad158. doi: 10.1093/brain/awad158. Epub ahead of print. PMID: 37170631.
17. Sondheimer N, Hewson S, Cameron JM, Somers GR, Broadbent JD, Ziosi M, Quinzii CM, Naini AB. Novel recessive mutations in COQ4 cause severe infantile cardiomyopathy and encephalopathy associated with CoQ10 deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2017 May 11;12:23–27. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.001. PMID: 28540186; PMCID: PMC5432661.
18. Sonuç Kartal G, Koç Yekedüz M, Köse E, Eminoğlu FT. Two Turkish patients with Primary Coenzyme Q10 Deficiency-7: case report and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2024 Feb 2;37(3):260–270. doi: 10.1515/jpem-2023-0490. PMID: 38353291.
19. Träschütz A, Schirinzi T, Laugwitz L, Murray NH, Bingman CA, Reich S, Kern J, Heinzmann A, Vasco G, Bertini E, Zanni G, Durr A, Magri S, Taroni F, Malandrini A, Baets J, de Jonghe P, de Ridder W, Bereau M, Demuth S, Ganos C, Basak AN, Hanagasi H, Kurul SH, Bender B, Schöls L, Grasshoff U, Klopstock T, Horvath R, van de Warrenburg B, Burglen L, Rougeot C, Ewencyk C, Koenig M, Santorelli FM, Anheim M, Munhoz RP, Haack T, Distelmaier F, Pagliarini DJ, Puccio H, Synofzik M. Clinico-Genetic, Imaging and Molecular Delineation of COQ8A-Ataxia: A Multicenter Study of 59 Patients. *Ann Neurol.* 2020 Aug;88(2):251–263. doi: 10.1002/ana.25751. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32337771; PMCID: PMC7877690.
20. Woerner AC, Vockley J. Mitochondrial Disease and Coenzyme Q10 Deficiency: Commentary. *J Pediatr.* 2021 Jan;228:14–15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.037. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966804.
21. Wu X, Wang W, Liu Y, Chen W, Zhao L. A steroid-resistant nephrotic syndrome in an infant resulting from a consanguineous marriage with

COQ2 and ARSB gene mutations: a case report. BMC Med Genet. 2019 Oct 28;20(1):165. doi: 10.1186/s12881-019-0898-4. PMID: 31660881; PMCID: PMC6816174.

22. Xie J, Jiang J, Guo Q. Primary Coenzyme Q10 Deficiency-7 and Pathogenic COQ4 Variants: Clinical Presentation, Biochemical Analyses, and Treatment. Front Genet. 2022 Jan 26;12:776807. doi: 10.3389/fgene.2021.776807. PMID: 35154243; PMCID: PMC8826242.
23. Zeng S, Xu Y, Cheng C, Yu N, Liu L, Mo Y, Chen L, Jiang X. COQ8B glomerular nephropathy: Outcomes after kidney transplantation and analysis of characteristics in Chinese population. Front Pediatr. 2022 Aug 10;10:938863. doi: 10.3389/fped.2022.938863. PMID: 36034551; PMCID: PMC9399612.

2.2.11.2. Дефіцит ліпоєвої кислоти

Ліпоєва кислота (α -ліпоєва кислота, 6,8-дитиооктанова кислота) є незамінною сірковмісною жирною кислотою, яка синтезується в організмі людини і надходить з продуктами харчування, такими як: телятина, капуста, броколі, шпинат, селера, молоко, яйця. Також ліпоєва кислота синтезується в мітохондріях з октанової кислоти. Ключовими ферментами, що беруть участь у метаболізмі ліпоєвої кислоти, є ліпоїлтрансферази 1 і 2 (lipoyltransferase – LIPT), синтетаза ліпоєвої кислоти (lipoic acid synthetas – LIAS), дигідроліпоаміддегідрогеназа (dihydrolipoamide dehydrogenase – DLD). Октанова кислота в організмі людини перебуває у зв'язаному стані з протеїновим ацил-переносником (acyl-carrier protein – ACP). Ліпоїлтрансфераза 2 переносить октанову кислоту від цього комплексу до консервативного лізинового залишку білка H, який є компонентом системи розщеплення гліцину. Надалі LIAS здійснює вставку двох атомів сірки в молекулу октанової кислоти, перетворюючи її на дигідроліпоатеїн. Ліпоїлтрансфераза 1 переносить утворений фрагмент дигідроліпоатеїну з білка H на лізинові залишки компонентів E2 мультиферментних комплексів α -кетокислотдегідрогенази.

Фермент DLD активує дигідроліпоатеїн, окислюючи його до утворення ліпоаміду. Ферментативна активність LIAS залежить від протеїнів залізо-сірчаного кластера, таких як: протеїн 3 сімейства *bolA* (*bolA* family member 3 – BOLA3), протеїн NFU1 залізо-сірчаного кластера (NFU1 iron-sulfur cluster scaffold – NFU1) фактор збирання залізо-сірчаного кластера (iron-sulfur cluster assembly factor IBA57 – IBA57), глутаредоксин 5 (glutaredoxin 5 – GLRX5). Усі протеїни молекулярних комплексів, що беруть участь у метаболізмі ліпоєвої кислоти, локалізуються в мітохондріях.

Ліпоєва кислота як кофактор декількох мітохондріальних дегідрогеназ, у тому числі піруватдегідрогенази, α -кетоглутаратдегідрогенази, дегідрогенази розгалужених кетокислот і 2-оксоадипатдегідрогенази, відіграє ключову роль в енергетичному обміні мітохондрій. Недостатність ліпоєвої кислоти призводить до зниження активності функціонування МДЛ.

2.2.11.2.1. Клінічна характеристика захворювань, зумовлених дефіцитом ліпоєвої кислоти

Дефекти ферментів, що беруть участь у синтезі ліпоєвої кислоти переважно проявляються тяжким фенотипом ПМЦ, які у своїй більшості перебігають з аланін-, гліцинемією та вираженим лактацидозом. Водночас у хворих з мутаціями гена *LIPT1* не спостерігається гліцинемії, а для хворих з мутаціями гена *DLD* характерна наявність високого рівня вмісту амінокислот з розгалуженим ланцюгом (ізолейцин, лейцин, валін, аллоізолейцин) у сироватці крові. Мутації гена глутаредоксину 5 супроводжуються розвитком сидеробластної анемії (табл. 67).

Таблиця 67

**Коротка характеристика мітохондріальних захворювань,
зумовлених дефіцитом ліпоєвої кислоти**

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект синтетази ліпоєвої кислоти		
<i>LIAS</i>	c.475_477delGA, c.645T>A, c.738–2A>G, c.746G>A, c.929T>C	Синдром гіпергліцинемії, лактатацидозу та судом (hyperglycinemia, lactic acidosis, and seizures – HGCLAS) або гліцинова енцефалопатія (glycine encephalopathy – GE). Захворювання маніфестує в ранньому періоді дитинства з млявості, судом, хореї. Патогномонічна некетотична гліцинемія. При дослідженні MPT реєструється атрофія білої речовини
Дефект ліпоїлтрансферази 1		
<i>LIPT1</i>	c.212C>T, c.292C>G, c.535A>G, c.875C>G	Дефіцит ліпоїлтрансферази-1 (lipoyltransferase –1 deficiency – LIPT1D; ORPHA:401862) або LIPT1-пов'язаний синдром Лея. Перші симптоми захворювання спостерігаються на другому році життя. Спостерігається регресія психомоторного розвитку, що швидко прогресує, виражена гіпотонія м'язів тулуба, відсутність контролю за рухами голови, спастичний тетрапарез та екстрапірамідні розлади. MPT-ознаки ураження головного мозку: атрофія мозочка, двосторонні аномалії таламуса, біфронтальні аномалії білої речовини та відстрочена мієлінізація
	c.212C>T, c.292C>G	Фатальна енцефалопатія новонародженого з екстремальною брадикардією та легеневою артеріальною гіпертензією
Дефект ліпоїлтрансферази 2		
<i>LIPT2</i>	c.89T>C, c.314T>G, c.377T>G	Неонатальна важка енцефалопатія з лактатацидозом і аномаліями головного мозку (neonatal severe encephalopathy with lacticacidosis and brain abnormalities – NELABA). У хворих з NELABA відзначається виражена гіпергліцинемія, а дані MPT головного мозку свідчать про значну атрофію кори головного мозку

Закінчення табл. 67

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект дигідроліпоамід дегідрогенази		
<i>DLD</i>	c.1081A>G, c.1123 G>A	Дефіцит дигідроліпоамід дегідрогенази (dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency – DLDD; ORPHA:2394). Клінічно проявляється тяжкою формою енцефалопатії. Захворювання розвивається в перші місяці життя. Характерні блювання, прогресуюча м'язова гіпотонія, лактацидоз, високий рівень екскреції оксокислот з розгалуженим ланцюгом із сечею
Дефект мітохондріальної транс-2-еноіл-КоА редуктази		
<i>MECR</i>	c.247_250del, c.830+2_830+3insT, c.695G>A, c.854A>G, c.855T>G, c.772C>T, c.910G>T	Інфантильна дистонія з атрофією зорового нерва та аномаліями базальних гангліїв (dystonia with optic atrophy and basal ganglia abnormalities – DYTOABG)
Порушення залізо-сірчаного кластера		
<i>BOLA3</i>		Див. мітохондріальні захворювання, зумовлені порушенням обміну заліза
<i>NFU1</i>		
<i>IBA57</i>		
<i>GLRX5</i>		

2.2.11.2.2. Особливості терапії

Рекомендується призначення ліпоевої кислоти в дозі 150 мг на добу. Проте продемонстровано, що дотаційна терапія ліпоевою кислотою не супроводжується вірогідним покращенням стану здоров'я хворих цієї групи.

Рекомендована література

1. Camaschella C, Campanella A, De Falco L, Boschetto L, Merlini R, Silvestri L, Levi S, Iolascon A. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. Blood. 2007 Aug 15;110(4):1353–8. doi: 10.1182/blood-2007-02-072520. Epub 2007 May 7. PMID: 17485548.

2. Cronan JE. Progress in the Enzymology of the Mitochondrial Diseases of Lipoic Acid Requiring Enzymes. *Front Genet.* 2020 May 21;11:510. doi: 10.3389/fgene.2020.00510. PMID: 32508887; PMCID: PMC7253636.
3. Dieckmann CL. A hub for regulation of mitochondrial metabolism: Fatty acid and lipoic acid biosynthesis. *IUBMB Life.* 2024 Jun;76(6):332–344. doi: 10.1002/iub.2802. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38088214.
4. Habarou F, Hamel Y, Haack TB, Feichtinger RG, Lebigot E, Marquardt I, Busiah K, Laroche C, Madrange M, Grisel C, Pontoizeau C, Eisermann M, Boutron A, Chrétien D, Chadeaux-Vekemans B, Barouki R, Bole-Feyssot C, Nitschke P, Goudin N, Boddaert N, Nemazanyy I, Delahodde A, Kölker S, Rodenburg RJ, Korenke GC, Meitinger T, Strom TM, Prokisch H, Rotig A, Ottolenghi C, Mayr JA, de Lonlay P. Biallelic Mutations in LIPT2 Cause a Mitochondrial Lipoylation Defect Associated with Severe Neonatal Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2017 Aug 3;101(2):283–290. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.07.001. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28757203; PMCID: PMC5544388.
5. Heimer G, Kerätär JM, Riley LG, Balasubramaniam S, Eyal E, Pietikäinen LP, Hiltunen JK, Marek-Yagel D, Hamada J, Gregory A, Rogers C, Hogarth P, Nance MA, Shalva N, Veber A, Tzadok M, Nissenkorn A, Tonduti D, Renaldo F; University of Washington Center for Mendelian Genomics; Kraoua I, Panteghini C, Valletta L, Garavaglia B, Cowley MJ, Gayevskiy V, Roscioli T, Silberstein JM, Hoffmann C, Raas-Rothschild A, Tiranti V, Anikster Y, Christodoulou J, Kastaniotis AJ, Ben-Zeev B, Hayflick SJ. MECP Mutations Cause Childhood-Onset Dystonia and Optic Atrophy, a Mitochondrial Fatty Acid Synthesis Disorder. *Am J Hum Genet.* 2016 Dec 1;99(6):1229–1244. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.09.021. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27817865; PMCID: PMC5142118.
6. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Alpha Lipoic Acid. 2023 May 3. PMID: 37184197.
7. Mayr JA, Feichtinger RG, Tort F, Ribes A, Sperl W. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Jul;37(4):553–63. doi: 10.1007/s10545-014-9705-8. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24777537.

8. Melo Arias AF, Escribano Serrat S, Martínez Nieto J, Medina Salazar F, Ropero Gradilla P, Benavente Cuesta C, González Fernández FA. Two new mutations in the GLRX5 gene cause sideroblastic anemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2023 Sep;102:102763. doi: 10.1016/j.bcmd.2023.102763. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37301020.
9. Sankaran BP, Gupta S, Tchan M, Devanapalli B, Rahman Y, Procopis P, Bhattacharya K. GLRX5-associated [Fe-S] cluster biogenesis disorder: further characterisation of the neurological phenotype and long-term outcome. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Nov 3;16(1):465. doi: 10.1186/s13023-021-02073-z. PMID: 34732213; PMCID: PMC8565018.
10. Stutterd CA, Lake NJ, Peters H, Lockhart PJ, Taft RJ, van der Knaap MS, Vanderver A, Thorburn DR, Simons C, Leventer RJ. Severe Leukoencephalopathy with Clinical Recovery Caused by Recessive BOLA3 Mutations. *JIMD Rep.* 2019;43:63–70. doi: 10.1007/8904_2018_100. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29654549; PMCID: PMC6323033.
11. Tsurusaki Y, Tanaka R, Shimada S, Shimojima K, Shiina M, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Ogata K, Yamamoto T, Matsumoto N. Novel compound heterozygous LIAS mutations cause glycine encephalopathy. *J Hum Genet.* 2015 Oct;60(10):631–5. doi: 10.1038/jhg.2015.72. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26108146.
12. Zhan F, Liu X, Ni R, Liu T, Cao Y, Wu J, Tian W, Luan X, Cao L. Novel IBA57 mutations in two chinese patients and literature review of multiple mitochondrial dysfunction syndrome. *Metab Brain Dis.* 2022 Feb;37(2):311–317. doi: 10.1007/s11011-021-00856-8. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34709542.

2.2.11.3. Дефіцит цитохрому С

Цитохром С (СУТ с) являє собою протеїн гему типу с, який за допомогою кардіоліпіну утримується на IMM. Ацильний ланцюг кардіоліпіну проникає всередину гідрофобного каналу цитохрому с і міцно закріплює його на мембрані. Цитохром с на IMM бере участь у перенесенні електронів від комплексу III до комплексу IV МДЛ (рис. 95), а при вивільненні з мітохондрій він є ключовим індуктором апоптозу клітин.

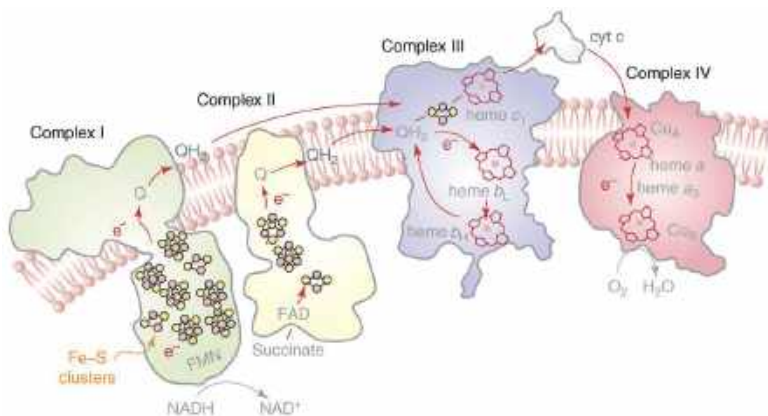


Рис. 95. Місце протеїну CYT c у перенесенні електронів МДЛ
[Rouault TA, Tong WH., 2008]

Дефіцит протеїну CYT c супроводжується посиленням генерації АКМ.

2.2.11.3.1. Клінічна характеристика захворювань, зумовлених дефіцитом цитохрому c

Мутації (с.79C>T, с.132G>A, с.145T>C, с.155C>T, с.301_303del) гена цитохрому c (*cytochrome c, somatic – CYCS*) лежать в основі аутосомно-домінантної несиндромальної тромбоцитопенії 4 (thrombocytopenia 4 – THC4), яка клінічно не супроводжується геморагічним синдромом. Для CYCS-пов'язаної тромбоцитопенії характерно помірне зменшення представництва функціонально та морфологічно нормальних тромбоцитів (нижче за рівень $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$).

2.2.11.3.2. Особливості терапії

Рекомендується посиндромна терапія.

Рекомендована література

1. Che F, Zhao J, Zhao Y, Wang Z, Zhang L, Yang Y. A Novel Heterozygous Pathogenic Variation in CYCS Gene Cause Autosomal Dominant Non-

- Syndromic Thrombocytopenia 4 in a Large Chinese Family. *Front Genet.* 2022 Jan 18;12:783455. doi: 10.3389/fgene.2021.783455. PMID: 35126455; PMCID: PMC8811603.
2. Ledgerwood EC, Dunstan-Harrison C, Ong L, Morison IM. CYCS gene variants associated with thrombocytopenia. *Platelets.* 2019;30(5):672–674. doi: 10.1080/09537104.2018.1543866. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30452302.
 3. Rouault TA, Tong WH. Iron-sulfur cluster biogenesis and human disease. *Trends Genet.* 2008 Aug;24(8):398–407. doi: 10.1016/j.tig.2008.05.008. Epub 2008 Jul 5. PMID: 18606475; PMCID: PMC2574672.
 4. Santucci R, Sinibaldi F, Cozza P, Polticelli F, Fiorucci L. Cytochrome c: An extreme multifunctional protein with a key role in cell fate. *Int J Biol Macromol.* 2019 Sep 1;136:1237–1246. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.06.180. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31252007.
 5. Štika J, Pešová M, Kozubík KS, Skalníková M, Dostálová L, Loja T, Radová L, Palušová V, Réblová K, Vrzalová Z, Blaháková I, Trizuljak J, Uldrijan S, Blatný J, Šmída M, Pospíšilová Š, Doubek M. A novel thrombocytopenia-4-causing CYCS gene variant decreases caspase activity: Three-generation study. *Br J Haematol.* 2024 Aug 27. doi: 10.1111/bjh.19694. Epub ahead of print. PMID: 39191490.

2.2.11.4. Дефіцит біотину

Водорозчинний вітамін групи В – біотин (вітамін Н, вітамін В₇) – є кофактором карбоксилаз, які беруть участь у синтезі жирних кислот, катаболізмі амінокислот та глюконеогенезі. Основним генератором біотину є біотинідаза (biotinidase – BTD), яка розщеплює біотинин або біотинілові пептиди. Дефіцит біотинідази призводить до недостатності вільного біотину та зниження активності біотинзалежних карбоксилаз: піруваткарбоксилази, пропіоніл-КоА-карбоксилази, 3-метилкротоніл-КоА-карбоксилази, ацетил-КоА-карбоксилази. Біотин приєднується до карбоксилаз за допомогою біотинлігази – синтетази голокарбоксилази (holocarboxylase synthetase – HLCS) (рис. 96).

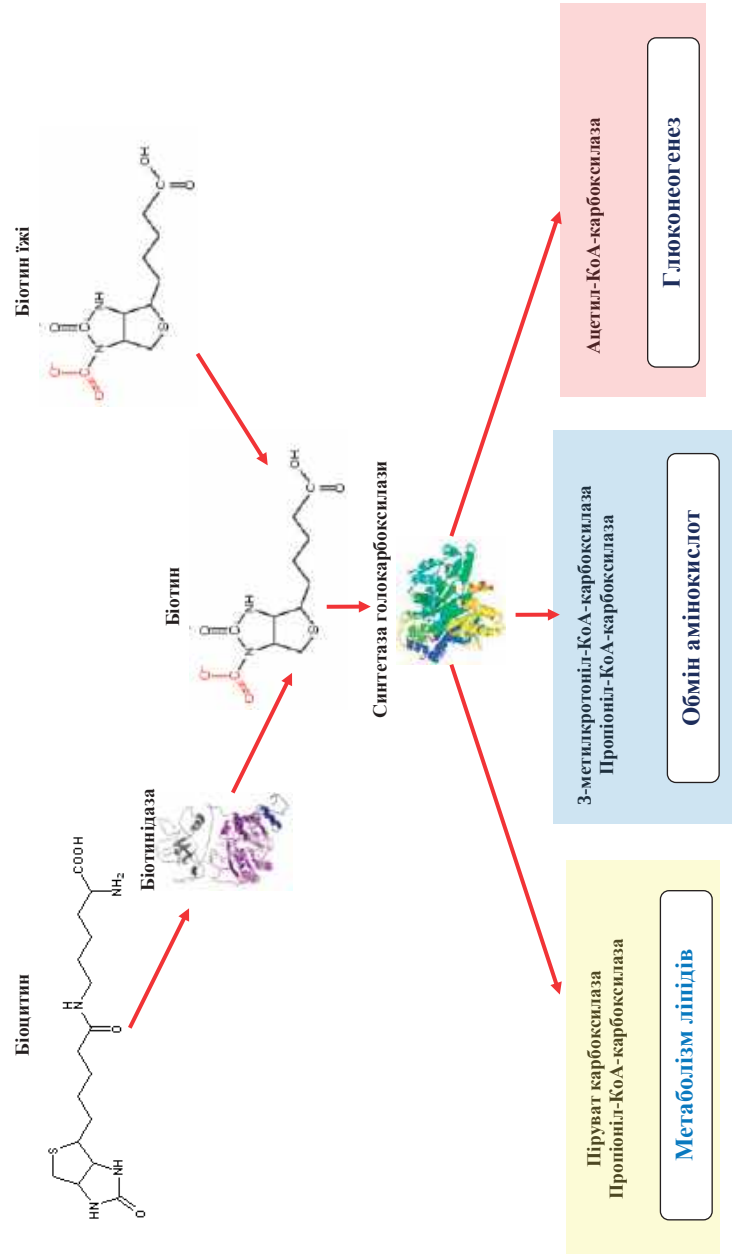


Рис. 96. Метаболізм біотину

Функціональна недостатність піруваткарбоксилази супроводжується накопиченням молочної кислоти та аланіну, пропіоніл-КоА-карбоксилази – пропіонату, 3-ОН пропіонату та метилцитрату; метилкротоніл-КоА-карбоксилази – 3-метилкротонілгліцину та 3-гідроксіізолату. Поєднання високого рівня екскреції цих продуктів метаболізму свідчить про абсолютний або відносний дефіцит біотину. Мутації гена *BTD* призводять до зниження кількості біотину, а гена *HLCS* проявляються відсутністю біотин-асоційованої активації карбоксилаз.

2.2.11.4.1. Клінічна характеристика захворювань, обумовлених дефіцитом біотину

2.2.11.4.1.1. Дефіцит активності BTD

На сьогодні ідентифіковано понад 200 патогенних варіантів гена *BTD*, які супроводжуються дефіцитом активності біотинідази. Найчастіше зустрічаються гомозиготні мутації с.1330G>C/с.1330G>C, с.1330G>C/с.470G>A та гетерозиготна мутація с.470G>A. Розрізняють тяжкий та частковий дефіцит активності *BTD*: тяжкий або глибокий дефіцит характеризується зниженням рівня залишкової активності ферменту нижче за 10 %, частковий дефіцит діагностується при залишковій активності ферменту 10–30 %. У хворих з тяжким дефіцитом *BTD* уже з раннього періоду дитинства спостерігається ураження центральної нервової системи та шкіри. Основні клінічні ознаки ураження нервової системи представлені затримкою психомоторного розвитку, м'язовою гіпотонією, резистентними до терапії судомами, атрофією зорового нерва, нейросенсорною приглухуватістю; та ураження шкірних покривів – екзематозним висипом, кон'юнктивітом та алопецією (рис. 97).



Рис. 97. Алопеція та екзематозний висип у хворого з дефіцитом активності BTD [Afroze B, Wasay M., 2013]

Примітка: 1) алопеція, періоральний та періорбітальний висип; 2) шкірний висип у навколонігтьовій ділянці.

Метаболічні порушення дефіциту BTD характеризуються кетоацидозом, лактацидозом та/або гіперамоніємією. Рання форма дефіциту BTD супроводжується високою екскрецією 3-гідроксиізовалеріанової та 3-гідроксипропіонової кислот із сечею, пізня форма – нормальними концентраціями біотину в сироватці крові. При тяжкому перебігу та відсутності дотаційної терапії можливий розвиток коми, яка призводить до смерті хворого.

2.2.11.4.1.2. Дефіцит активності HLCS

У хворих з дефіцитом активності HLCS ідентифіковано понад 30 різних патогенних мутацій гена *HLCS* (делецій поодиноких нуклеотидів, міссенс-, нонсенс-мутацій). Дефіцит біотину, зумовлений мутаціями гена *HLCS*, відрізняється від спричиненого мутаціями гена *BTD* дуже раннім початком клінічних проявів. У більшості хворих перші клінічні ознаки дефіциту *HLCS* виявляються в неонатальному періоді або в ранньому періоді дитинства сонливістю, невмотивованим блюванням, м'язовою

гіпотонією, судомними нападами, ураженням шкіри, метаболічним ацидозом з гіперамоніємією. Ураження шкіри характеризується яскраво-червоним плямистим або генералізованим висипом і часто алопецією. Захворювання супроводжується затримкою психомоторного розвитку. У профілі органічних кислот сечі може спостерігатися підвищений вміст молочної, 3-ОН-ізовалеріанової, 3-ОН-пропіонової, метиллимонної кислот та тиглілгліцину.

Дефіцити протеїнів BTД і HLCS успадковуються за аутосомно-рецесивним типом.

2.2.11.4.2. Особливості терапії

Первинні дефіцити BTД та HLCS характеризуються гарною чутливістю до лікування біотином. Хворим з тяжким дефіцитом BTД та HLCS рекомендується терапія біотином у добовій дозі 5–20 мг, з частковим дефіцитом – у добовій дозі 2,5–10 мг.

Рекомендована література

1. Afroze B, Wasay M. Diagnosis, treatment and follow-up in four children with biotinidase deficiency from Pakistan. J Coll Physicians Surg Pak. 2013 Nov;23(10):823–5. PMID: 24169397.
2. Akgun A, Sen A, Onal H. Clinical, biochemical and genotypical characteristics in biotinidase deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab. 2021 Aug 26;34(11):1425–1433. doi: 10.1515/jpem-2021-0242. PMID: 34448386.
3. Al-Eitan LN, Alqa'qa' K, Amayreh W, Khasawneh R, Aljamal H, Al-Abed M, Haddad Y, Rawashdeh T, Jaradat Z, Haddad H. Identification and Characterization of BTД Gene Mutations in Jordanian Children with Biotinidase Deficiency. J Pers Med. 2020 Jan 21;10(1):4. doi: 10.3390/jpm10010004. PMID: 31973013; PMCID: PMC7151559.
4. Che F, Zhao J, Zhao Y, Wang Z, Zhang L, Yang Y. A Novel Heterozygous Pathogenic Variation in CYCS Gene Cause Autosomal Dominant Non-Syndromic Thrombocytopenia 4 in a Large Chinese Family. Front Genet. 2022 Jan 18;12:783455. doi: 10.3389/fgene.2021.783455. PMID: 35126455; PMCID: PMC8811603.

5. Donti TR, Blackburn PR, Atwal PS. Holocarboxylase synthetase deficiency pre and post newborn screening. *Mol Genet Metab Rep*. 2016 Apr 6;7:40–4. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.03.007. PMID: 27114915; PMCID: PMC4832086.
6. Kannan B, Navamani HK, Jayaseelan VP, Arumugam P. A Rare Biotinidase Deficiency in the Pediatrics Population: Genotype-Phenotype Analysis. *J Pediatr Genet*. 2022 Nov 1;12(1):1–15. doi: 10.1055/s-0042-1757887. PMID: 36684547; PMCID: PMC9848769.
7. León-Del-Río A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Jul;42(4):647–654. doi: 10.1002/jimd.12073. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30746739.
8. Ling S, Qiu W, Zhang H, Liang L, Lu D, Chen T, Zhan X, Wang Y, Gu X, Han L. Clinical, biochemical, and genetic analysis of 28 Chinese patients with holocarboxylase synthetase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Mar 8;18(1):48. doi: 10.1186/s13023-023-02656-y. PMID: 36890565; PMCID: PMC9997024.
9. Saleem H, Simpson B. Biotinidase Deficiency. 2023 Feb 9. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32809442.
10. Wolf B. Biotinidase Deficiency. 2000 Mar 24 [updated 2023 May 25]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301497.

2.2.11.5. Дефіцит тіаміну

Тіамін (вітамін В₁, аневрин) є незамінним водорозчинним вітаміном групи В, який надходить в організм людини з їжею і всмоктується в проксимальному відділі товстої кишки. Найбагатшими на тіамін харчовими продуктами вважають м'ясо, особливо свинину, цільнозернові вироби, дріжджі та бобові. Перенесення вільного тіаміну з люмена кишківника до ентероцитів і колоноцитів слизової оболонки кишківника здійснюється поліспецифічними транспортерами тіаміну 1 (thiamine transport

protein 1 / solute carrier family 19 member 2 – THTR1/SLC19A2) та 2 (thiamine transport protein 2 / solute carrier family 19 member 3 – THTR2/SLC19A3). Транспорт SLC19A2 розташований на апікальній мембрані щіткової кайми та базолатеральній мембрані, тоді як SLC19A3 – виключно на апікальній поверхні мембрани клітин. Колоноцити абсорбують пірофосфат тіаміну за допомогою транспортера SLC44A44 (human thiamine pyrophosphate carrier). Експорт тіаміну з еритроцитів та колоноцитів здійснюється транспортером SLC19A2. Як тільки вільний тіамін потрапляє в кровотік, він транспортується в еритроцити та клітини різних тканин. Перенесення тіаміну через мембрану еритроцитів та інших клітин організму здійснюється транспортерами SLC19A2 і SLC19A3. В еритроцитах тіамін за допомогою тіамінпірофосфокінази 1 (thiamin pyrophosphokinase 1 – TPK1) фосфорилується до пірофосфату тіаміну (рис. 98).

В організмі людини на частку пірофосфату тіаміну припадає 80 % сукупності всіх форм тіаміну (вільного тіаміну, монофосфату тіаміну, пірофосфату тіаміну та трифосфату тіаміну). Трансфер пірофосфату тіаміну в мітохондрії здійснюється мітохондріальним тіамінпірофосфатним транспортером SLC25A19. У мітохондріях пірофосфат тіаміну виконує функції кофактора більш ніж 20 ферментів, у тому числі піруватдегідрогенази, оксоглутаратдегідрогенази, дегідрогенази, транскетолази. Абсолютний або відносний дефіцит тіаміну, обумовлений порушеннями його транспортування в клітину та мітохондрії, призводить до дисфункції тіамінзалежних ферментних комплексів. Недостатня активність піруватдегідрогеназного комплексу супроводжується зниженням швидкості утворення ацетил-КоА і, як наслідок, недостатністю синтезу цитрату, ацетилхоліну, мієліну. Зниження активності оксоглутаратдегідрогеназного комплексу призводить до недостатності декарбоксилювання α -кетоглутарату та пригнічення синтезу глутамату. Обмеження активності дегідрогеназного комплексу зумовлює недостатність окисного декарбоксилювання

розгалужених α -кетокислот з коротким ланцюгом, викликаючи дефіцит сукцинату. Таким чином, дефіцит тіаміну призводить до недостатності продукції АТФ, розвитку лактатацидозу та зниження синтезу нейротрансмітерів (ацетилхоліну, глутамату, аспартату та ГАМК).

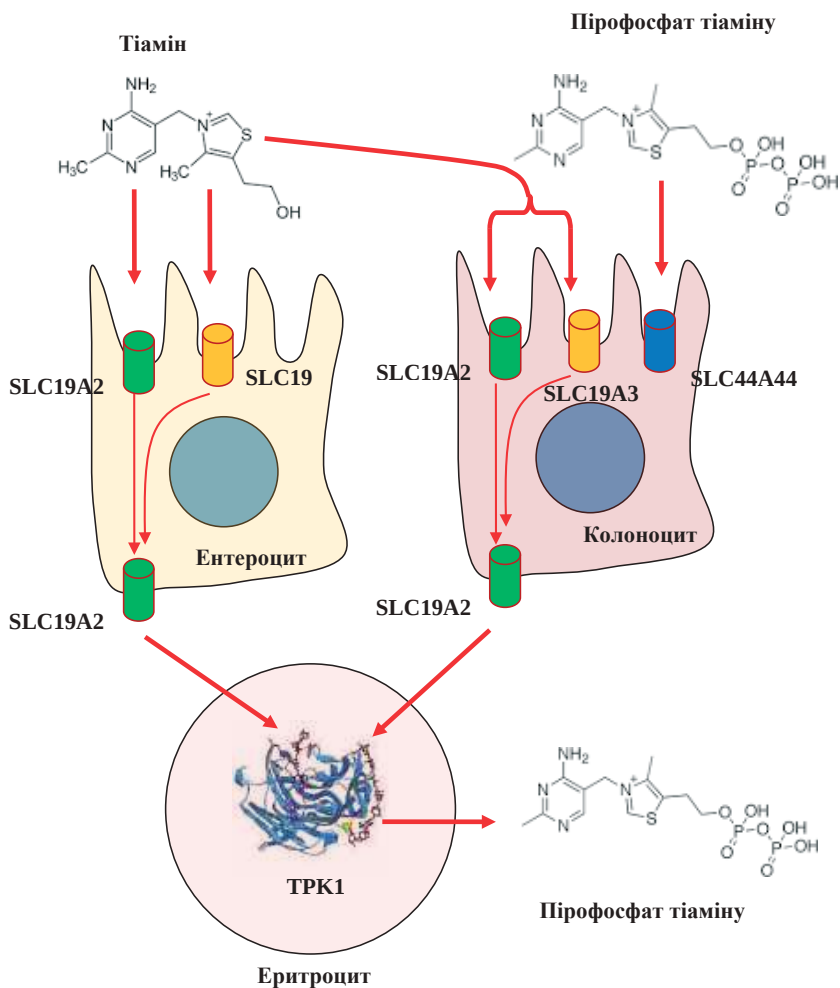


Рис. 98. Транспортування та метаболізм тіаміну

2.2.11.5.1. Клінічна характеристика захворювань, зумовлених порушеннями транспортування та метаболізму тіаміну

Більшість порушень транспортування та метаболізму тіаміну клінічно проявляються зазвичай після перенесених гіпертермічних або стресових станів, у вигляді епізодів гострої енцефалопатії. Мутації гена *SLC19A2* пов'язані з мегалобластною анемією та нейросенсорною приглухуватістю, гена *SLC25A19* – з полінейропатією, яка прогресує. Залежно від топіки ураження молекулярних компонентів, що беруть участь у транспортуванні та метаболізмі тіаміну, виділено п'ять основних типів тіамін-асоційованих синдромів. В основі синдрому порушення метаболізму тіаміну 1 типу лежать мутації гена *SLC19A2*, 2 типу – мутації гена *SLC19A3*, 3 та 4 типу – мутації гена *SLC25A19*, 5 типу – мутації гена *TPK1*.

2.2.11.5.1.1. Синдром порушення метаболізму тіаміну 1 типу

Синдром порушення метаболізму тіаміну 1 типу (thiamine metabolism dysfunction syndrome 1 – THMD1) або синдром тіамінчутливої мегалобластної анемії обумовлений мутаціями (с.152C>T, с.277G>C, с.287delG, с.484C>T, с.428C>T, с.473C>G, с. 515G>A, с.724delC, с.750G>A, с.1074G>A та іншими) гена *SLC19A2*. Нині ідентифіковано понад 58 патогенних мутацій гена *SLC19A2*. Клінічно синдром THMD1 проявляється мегалобластною анемією, неонатальним цукровим діабетом та нейро-сенсорною глухотою. Зазвичай маніфестація захворювання відзначається в неонатальному періоді життя, проте також описані випадки пізнього початку тіамінчутливої мегалобластної анемії, який реалізувався в підлітковому періоді життя хворого. Також у хворих із синдромом THMD1 спостерігається ураження нервової, серцево-судинної, ендокринної, травної систем (табл. 68).

Таблиця 68

Клінічні прояви синдрому THMD1

Ознаки	Частота ураження	Симптоматологія
Мегалобластна анемія	60–70 %	У хворих із синдромом THMD1 відзначаються ознаки макроцитарної анемії з низьким рівнем вмісту гемоглобіну та високим середнім обсягом еритроцитів. У кістковому мозку спостерігається диспластичне кровотворення з численними мегалобластами
Тромбоцитопенія	10–30 %	
Нейросенсорна приглухуватість, що прогресує	>90 %	Нейросенсорна приглухуватість, яка прогресує та має необоротний характер
Цукровий діабет, не пов'язаний з I типом	>90 %	Діабетичний кетоацидоз спостерігається у 15 % випадків. У більшості хворих з синдромом THMD1 з часом цукровий діабет набуває інсулінзалежного характеру
Ознаки ураження нервової системи	20 %–40 %	Затримка психомоторного розвитку та розумова відсталість, судоми, атаксія, інсультподібні епізоди, спастична квадриплегія та церебральна атрофія
Офтальмологічні прояви	20–30 %	Атрофія зорового нерва, пігментна ретинопатія, колбочково-паличкова дистрофія
Ознаки ураження серцево-судинної системи	20–30 %	Серцева недостатність з високим викидом, аритмії (миготлива аритмія, суправентрикулярна тахікардія), вроджені вади серця (дефект міжпередсердної перегородки, аномалія Ебштейна)
Ознаки ураження ендокринної системи		Низькорослість, синдром полікістозних яєчників

Особливості терапії

Рекомендується призначення вітаміну B₁ у добовій дозі 50–100 мг протягом усього життя. При тяжкому перебігу анемії призначають переливання еритроцитарної маси.

2.2.11.5.1.2. Синдром порушення метаболізму тіаміну 2 типу

Синдром порушення метаболізму тіаміну 2 типу (THMD2) або синдром біотин/тіамінзалежної енцефалопатії асоційований з мутаціями с.130A>G, с.280T>C, с.68G>T, с.958G>C,

с.1179–3992_131+41del, с.1264A>G та іншими мутаціями гена *SLC19A3*. Мутація с.1264A>G гена *SLC19A3* вважається причиною синдрому THMD2, що трапляється найчастіше.

Клінічно синдром THMD2 проявляється у вигляді класичної форми THMD2, енцефалопатії Лея або енцефалопатії Верніке (Wernicke encephalopathy). У дітей перших місяців життя синдром THMD2 проявляється як енцефалопатія Лея; у дітей від раннього вікового періоду до шкільного віку включно клінічно експресується класичною формою синдрому THMD2; а у дітей старшого віку та дорослих індивідуумів – як енцефалопатія Верніке.

Маніфестація класичної форми THMD2 відзначається у дітей віком від 5 місяців до 15 років. Захворювання зазвичай починається після гарячкових станів, травм або оперативних втручань і характеризується виникненням сплутаності свідомості, дизартрії та дисфагії з випадковим над'ядерним паралічем лицевого нерва, зовнішньої офтальмоплегії, судомних нападів та розвитком квадрипарезу. При МРТ головного мозку діагностується набряк базальних гангліїв (хвостатого ядра та шкаралупи), кіркової та підкіркової білої речовини.

Маніфестація синдрому Лея, пов'язаного з геном *SLC19A3*, відзначається в перші три місяці життя дитини та характеризується зниженням апетиту, рецидивуючим блюванням, порушенням свідомості, атиповими інфантильними спазмами та важким лактатацидозом. На МРТ мозку відзначається ураження базальних гангліїв, медіального ядра таламуса. Більшість хворих гинуть, не реагуючи на терапію препаратами біотину та тіаміну.

Вернікеподібна енцефалопатія проявляється на другому десятилітті життя хворого епілептичними нападами, атаксією, диплопією, ністагмом, блефароптозом. При МРТ головного мозку реєструється ураження серединного ядра подушки таламуса та періакведуктальної сірої речовини.

У хворих з THMD2 патогномонічний високий рівень вмісту аланіну, лейцину та ізолейцину в сироватці крові та екскреції α -кетоглутарату з сечею.

Особливості терапії

Рекомендується призначення біотину в добовій дозі 5–10 мг/кг та тіаміну в добовій дозі 300 до 900 мг або 10–40 мг/кг для всіх фенотипів, крім енцефалопатії Верніке, при якій призначається тіамін у добовій дозі 600 мг.

2.2.11.5.1.3. Синдроми порушення метаболізму тіаміну 3 та 4 типу

Синдроми порушення метаболізму тіаміну 3 і 4 типу (THMD3, THMD4) зумовлені мутаціями гена *SLC25A19*.

Синдром THMD3 або синдром мікроцефалії амішського типу (microcephaly amish type – MCPHA) обумовлений мутаціями с.373G>A, с.530G>C, с.576G>C, с.580T>C, с.673G>A, с.869T>A, с.910G>A гена *SLC25A19*. Найчастіше зустрічається мутація с.580T>C. Клінічно синдром THMD3 характеризується тяжкою вродженою мікроцефалією, глибокою затримкою психомоторного та фізичного розвитку, вадами розвитку ЦНС (лісенцефалією, дисгенезією мозолистого тіла, спінальною дизрафією). Однією з перших ознак синдрому THMD3, який маніфестує у хворих у віці 2–3 місяців, є підвищена дратівливість неясного генезу. Виникнення підвищеної дратівливості у хворих на синдром THMD3 асоційовано з високою ймовірністю летального виходу протягом 24–48 годин після гострого вірусного захворювання. Затримка психомоторного розвитку супроводжується прогресуючою дратівливістю та гострими епізодами енцефалопатії, що виникають після гарячкових станів, з лактацидозом та високим рівнем екскреції 2-кетоглутарової кислоти із сечею. Середня тривалість життя хворих на THMD3 становить від п'яти до шести місяців.

Синдром THMD4 або синдром двосторонньої дегенерації смугастого тіла та прогресуючої полінейропатії (bilateral striatal degeneration and progressive polyneuropathy type) зумовлений мутаціями с.373G>A, с.576G>C, с.580T>C гена *SLC25A19*. Клінічно синдром THMD4 проявляється епізодичною асоційованою з

лихоманкою енцефалопатією, полінейропатією, що прогресує та двостороннім некрозом смугастого тіла. У хворих спостерігається затримка психомоторного розвитку, периферична нейропатія, що прогресує, м'язова гіпотонія, епізоди судомних нападів на фоні підвищення температури тіла та лактацидозу. Гострі енцефалопатичні епізоди характеризуються сонливістю, появою дисфагії, дисфонії, судом та утруднень при ходьбі. При МРТ головного мозку відзначається ураження хвостатого ядра та шкаралупи стріопалідарної системи.

Особливості терапії

Хворим з мутаціями гена *SLC25A19* рекомендується призначення тіаміну в добовій дозі 400–600 мг.

2.2.11.5.1.4. Синдром порушення метаболізму тіаміну 5 типу

Синдром порушення метаболізму тіаміну 5 типу (THMD5) або епізодичний тип енцефалопатії обумовлений мутаціями с.179_182delGAGA, с.148A>C, с.226A>G, с.263G>A, с.479C>T, 604T>G, с.119T>C гена *TPK1*. Синдром THMD5 з'являється в перші місяці чи роки життя. Основною клінічною ознакою THMD5 є епізодична енцефалопатія, яка виникає після гарячкових або стресових станів. До виникнення епізодів ураження головного мозку у дітей спостерігається нормальний або помірно уповільнений психомоторний розвиток. Рецидивні епізоди енцефалопатії характеризуються виникненням судом, атаксії, дизартрії, офтальмоплегії, ністагму на тлі вираженого лактацидозу. Рівень вмісту тіаміну в сироватці крові може відповідати фізіологічній нормі. У сироватці крові реєструється підвищений рівень концентрації глутарової, 3-гідроксіізовалеріанової, 2-кетоглутарової, фумарової кислот. При МРТ головного мозку відзначається ураження шкаралупи базального ядра та зубчастих ядер.

Особливості терапії

Хворим з мутаціями гена *TPK1* рекомендують застосування препаратів тіаміну в добовій дозі 100–500 мг.

Рекомендована література

1. Bottega R, Perrone MD, Vecchiato K, Taddio A, Sabui S, Pecile V, Said HM, Faletra F. Functional analysis of the third identified SLC25A19 mutation causative for the thiamine metabolism dysfunction syndrome 4. *J Hum Genet.* 2019 Nov;64(11):1075–1081. doi: 10.1038/s10038-019-0666-5. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31506564; PMCID: PMC6886476.
2. Enogieru OJ, Koleske ML, Vora B, Ngo H, Yee SW, Chatad D, Sirota M, Giacomini KM. The Effects of Genetic Mutations and Drugs on the Activity of the Thiamine Transporter, SLC19A2. *AAPS J.* 2021 Mar 1;23(2):35. doi: 10.1208/s12248-021-00562-4. PMID: 33649974; PMCID: PMC7921063.
3. Lonsdale D. Thiamin. *Adv Food Nutr Res.* 2018;83:1–56. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.001. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29477220.
4. Maney K, Pizoli C, Russ JB. Child Neurology: Infantile Biotin Thiamine Responsive Basal Ganglia Disease: Case Report and Brief Review. *Neurology.* 2023 Apr 25;100(17):836–839. doi: 10.1212/WNL.0000000000206832. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36657988; PMCID: PMC10136005.
5. Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Baide-Mairena H, Ortigoza-Escobar JD, Pérez-Dueñas B. Genetic defects of thiamine transport and metabolism: A review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies. *J Inherit Metab Dis.* 2019 Jul;42(4):581–597. doi: 10.1002/jimd.12125. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31095747.
6. Norouzi Rostami F, Sadeghi H, Hashemi-Gorji F, Tehrani Fateh S, Mirfakhraie R, Karimzadeh P, Davarpanah M, Jamshidi S, Madannejad R, Moghimi P, Ekrami M, Miryounesi M, Ghasemi MR. Identification of novel mutations in TPK1 and SLC19A3 genes in families exhibiting thiamine metabolism dysfunction syndrome. *Heliyon.* 2024 Mar 6;10(6):e27434. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27434. PMID: 38501011; PMCID: PMC10945192.
7. Ortigoza-Escobar JD, Molero-Luis M, Arias A, Martí-Sánchez L, Rodríguez-Pombo P, Artuch R, Pérez-Dueñas B. Treatment of genetic defects of thiamine transport and metabolism. *Expert Rev Neurother.* 2016 Jul;16(7):755–63. doi: 10.1080/14737175.2016.1187562. Epub 2016 May 23. PMID: 27191787.

8. Palmieri F, Monné M, Fiermonte G, Palmieri L. Mitochondrial transport and metabolism of the vitamin B-derived cofactors thiamine pyrophosphate, coenzyme A, FAD and NAD⁺, and related diseases: A review. *IUBMB Life*. 2022 Jul;74(7):592–617. doi: 10.1002/iub.2612. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35304818; PMCID: PMC9311062.
9. Porta F, Siri B, Chiesa N, Ricci F, Nika L, Sciortino P, Spada M. SLC25A19 deficiency and bilateral striatal necrosis with polyneuropathy: a new case and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Nov 19;34(2):261–266. doi: 10.1515/jpem-2020-0139. PMID: 33544541.
10. Sako S, Tsunogai T, Oishi K. Thiamine-Responsive Megaloblastic Anemia Syndrome. 2003 Oct 24 [updated 2022 Jul 28]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301459.
11. Tabarki B, Thabet F, Alfadhel M. SLC25A19-Related Thiamine Metabolism Dysfunction. 2003 Sep 4 [updated 2023 Mar 30]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301539.
12. Thompson ZE, Boyd NK, Khoshnood MM, Santoro JD. Thiamine metabolism dysfunction syndrome 5 (THMD5) mimicking acute disseminated encephalomyelitis. *Am J Med Genet A*. 2023 Aug 17. doi: 10.1002/ajmg.a.63376. Epub ahead of print. PMID: 37589194.
13. Wang J, Wang J, Han X, Liu Z, Ma Y, Chen G, Zhang H, Sun D, Xu R, Liu Y, Zhang Y, Wen Y, Bao X, Chen Q, Fang F. Report of the Largest Chinese Cohort With SLC19A3 Gene Defect and Literature Review. *Front Genet*. 2021 Jul 1;12:683255. doi: 10.3389/fgene.2021.683255. PMID: 34276785; PMCID: PMC8281341.
14. Whitfield KC, Smith TJ, Rohner F, Wieringa FT, Green TJ. Thiamine fortification strategies in low- and middle-income settings: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2021 Aug;1498(1):29–45. doi: 10.1111/nyas.14565. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33496051; PMCID: PMC8451796.
15. Wiley KD, Gupta M. Vitamin B1 (Thiamine) Deficiency. 2023 Jul 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30725889.

16. Zhu L, Wu R, Ye Z, Gu R, Wang Y, Hou Y, Feng Z, Ma X. Identification of two novel TPK1 gene mutations in a Chinese patient with thiamine pyrophosphokinase deficiency undergoing whole exome sequencing. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Mar 26;32(3):295–300. doi: 10.1515/jpem-2018-0363. PMID: 30789823.

2.2.11.6. Дефіцит рибофлавіну

Рибофлавін (7,8-диметил-10-рибітілізоаллоксазін, вітамін В₂) є незамінним водорозчинним вітаміном. Основними джерелами, що забезпечують організм людини незамінним вітаміном рибофлавіном, є харчові продукти, особливо м'ясо, молоко, жирна риба, горіхи, яйця й овочі, а також деякі мікроорганізми травного тракту.

У травному тракті флавінові попередники, що містяться в харчових продуктах, під впливом гідролаз щіткової облямівки ентероцитів, переважно клубової кишки, трансформуються в рибофлавін. Утворений рибофлавін з люмена травного тракту активно транспортується в ентероцити слизової оболонки за допомогою апікально розташованого рибофлавінового транспортера 3 (solute carrier family 52 member 3 – SLC52A3) і надалі виводиться з ентероцитів у кровоносне русло за допомогою базолатерально розташованого рибофлавінового транспортера 1 (solute carrier 52 member 1 – SLC52A1). З кровоносного русла рибофлавін потрапляє в клітини-мішені за допомогою апікально розташованого рибофлавінового транспортера 2 (solute carrier family 52 member 2 – SLC52A2). Після проникнення в клітини рибофлавін трансформується у свої активні форми. За допомогою рибофлавінкінази (riboflavin kinase – RFK) рибофлавін перетворюється на флавінмононуклеотид (flavin mononucleotide – FMN), надалі FAD-синтаза 1 (flavin adenine dinucleotide synthetase 1 – FLAD1), каталізуючи аденілювання FMN, забезпечує утворення флавінаденіндинуклеотиду (flavin adenine dinucleotide – FAD) (рис. 99).

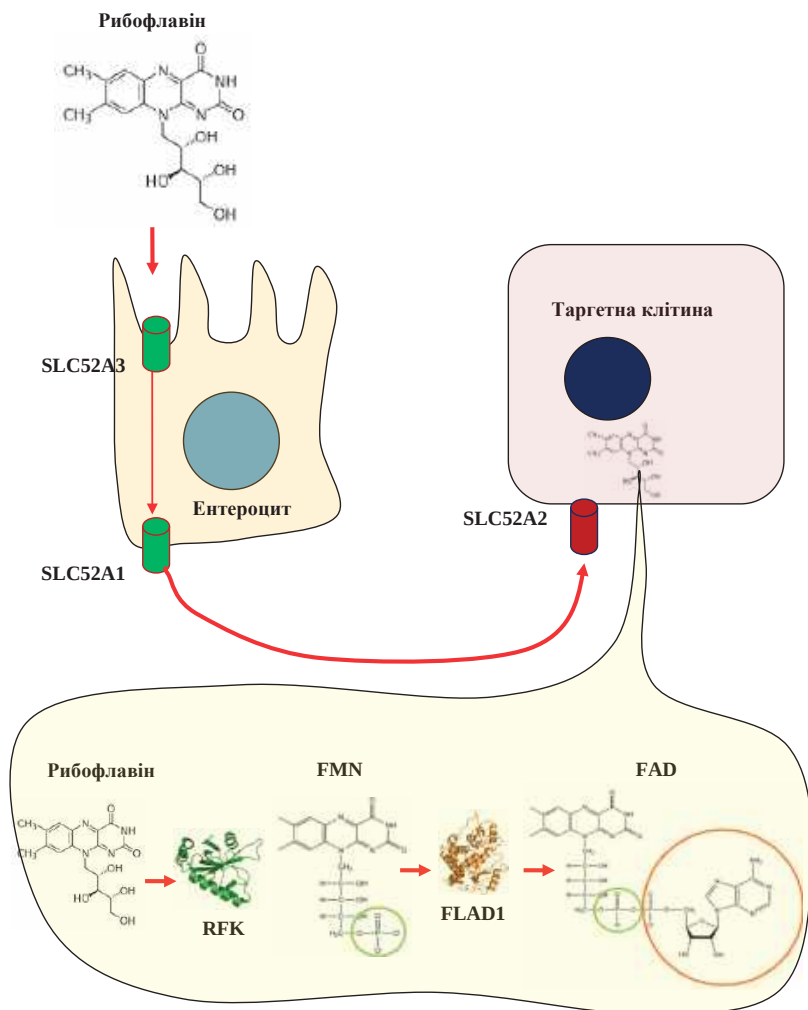


Рис. 99. Транспортування та метаболізм рибофлавіну

Флавокоферменти каталізують реакції перенесення електронів при численних біохімічних процесах, у зв'язку з чим їхній дефіцит супроводжується порушенням β -окислення жирних

кислот, метаболізму амінокислот, генерації оксиду азоту та функціонування МДЛ.

Відсутність ефекту терапії рибофлавіном може бути обумовлена дефіцитом різних ферментів, що беруть участь у реалізації дії флаводериватів.

2.2.11.6.1. Захворювання, зумовлені порушеннями транспортування та метаболізму рибофлавіну

Клінічні прояви, спричинені порушеннями транспортування та метаболізму рибофлавіну, асоційовані з мутаціями генів *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3* та *FLAD1*. Водночас дефіцит кінази RFK у людей не ідентифікований. Первинні форми абсолютного або відносного дефіциту рибофлавіну представлені нейропатією, міопатією та симптомами, що нагадують множинний дефіцит ацил-KoA-дегідрогенази (multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency – MADD; ORPHA:26791), який також відомий як глутарова ацидурія II типу. Для станів, обумовлених первинними порушеннями транспортування та метаболізму рибофлавіну, патогномонічний низький рівень вмісту рибофлавіну в сироватці крові та високий рівень екскреції коротко-, середньо- та довголанцюгових ацилкарнітинів із сечею. Нейропатія, що прогресує, спостерігається у хворих з мутаціями генів транспортерів рибофлавіну *SLC52A2* та *SLC52A3*; міопатія характерна для хворих з мутаціями гена *FLAD1*; синдром MADD – для хворих з мутаціями гена *SLC52A1*.

2.2.11.6.1.1. Нейропатії, що прогресують

Нейропатії, зумовлені мутаціями генів *SLC52A2*, *SLC52A3* (riboflavin transporter deficiency 2 – RBFVD2; riboflavin transporter deficiency 1 – RBFVD1; ORPHA:97229), виявляються ознаками моторної, сенсорної нейропатії та ураження черепних нервів. Частота виявлення різних клінічних симптомів у осіб з мутаціями гена *SLC52A2*, *SLC52A3* наведена в табл. 69.

Таблиця 69

Частота виявлення різних клінічних проявів в осіб з мутаціями генів *SLC52A2*, *SLC52A3* [Cali E. та співавт., 2021]

Симптоми		Мутації гена <i>SLC52A2</i>	Мутації гена <i>SLC52A3</i>
Периферична нейропатія		92 %	84 %
Моторна нейропатія (м'язова слабкість, гіпотонія)		77 %	80 %
Сенсорна нейропатія (порушення ходи, атаксія)		60 %	13 %
Ураження черепних нервів	Атрофія зорового нерва / офтальмоплегія	19%	43%
	Слабкість м'язів обличчя	55%	34%
	Нейросенсорна приглухуватість, що прогресує	82%	85%
	Бульбарні розлади	62%	55%
Ураження дихальних шляхів		48%	57%
Труднощі під час годування		23%	41%

2.2.11.6.1.1.1. Прогресуюча нейропатія з бульбарним паралічем та нейросенсорною приглухуватістю

Прогресуюча нейропатія з бульбарним паралічем та нейросенсорною приглухуватістю характерна для синдромів Брауна–Віалетто–Ван Лаєра 1 та 2 типів (Brown–Violetto–Van Laere syndrome – BVVLS).

2.2.11.6.1.1.1.1. Синдром Брауна–Віалетто–Ван Лаєра 1 типу

Синдром Брауна–Віалетто–Ван Лаєра 1 типу (BVVLS1) обумовлений мутаціями с.62A>G, с.106G>A, с.211G>T, с.394C>T, с.639C>G, с.670T>C, с.710C>T, с.989G>T, с.1048T>A, с.1237T>C, с.1325_1326 delTG, с.1371C>G гена *SLC52A3*, які супроводжуються дегенерацією ядер рухових черепних нервів стовбура головного мозку з хроматолізом та гліозом, а також дегенерацією клітин передніх рогів спинного мозку. Зазвичай захворювання маніфестує після десятирічного віку. Захворювання проявляється паралічами, що прогресують, II (атрофією зорового нерва з двосторонньою симетричною блідістю зорового нерва, ністагмом), III (блефароптозом), VII (слабкістю м'язів обличчя), VIII (нейро-

сенсорною приглухуватістю), IX і X (бульбарними розладами), XI та XII (фасцикуляцією, слабкістю й атрофією язика) черепних нервів, що безпричинно виникають у фактично здорової людини. У переважній більшості випадків першим симптомом синдрому BVVLS1 є прогресуюча двостороння нейросенсорна приглухуватість. Через кілька років захворювання, в середньому через 10–11 років, з'являються ознаки моторної нейропатії у вигляді прогресуючої м'язової слабкості проксимальних та дистальних відділів кінцівок, переважно рук. А надалі виникає осьова слабкість, яка проявляється вираженою слабкістю м'язів тулуба і шиї. Хворі відчують труднощі з підняттям голови та утриманням тулуба у вертикальному положенні. У хворих з BVVLS1 відсутні глибокі сухожильні рефлекси. При електроміографічному дослідженні реєструються ознаки хронічної часткової денервації.

Слабкість м'язів діафрагми супроводжується виникненням інфекційних захворювань респіраторного тракту, що рецидивують, та розвитком дихальної недостатності, прогрес якої може призвести до смерті.

2.2.11.6.1.1.2. Синдром Брауна–Віалетто–Ван Лаєра 2 типу

Синдром Брауна–Віалетто–Ван Лаєра 2 типу (BVVLS2) обумовлений мутаціями с.155C>T, с.421C>A, с.973T>G, с.1088C>T, с.1255G>A гена *SLC52A2*. Маніфестація захворювання відзначається в період молодшого шкільного віку. Первинними проявами захворювання є атаксія (60 %) та бульбарні розлади у вигляді дисфагії, носової регургітації та рецидивуючих епізодів аспірації. Через 2–3 роки після початку BVVLS2 у хворих виникає м'язова слабкість переважно верхніх кінцівок, прогресуюча дихальна недостатність та нейросенсорна приглухуватість. У 60 % випадків BVVLS2 відзначається атрофія зорового нерва.

2.2.11.6.1.1.2. Прогресуюча нейропатія з бульбарним паралічем без нейросенсорної приглухуватості

Прогресуюча нейропатія з бульбарним паралічем без нейросенсорної приглухуватості, обумовлена мутаціями гена

SLC52A3, дістала назву «хвороби Фаціо–Лонде» (Facio–Londe disease – FLD). Маніфестація FLD відзначається в перші роки життя дитини. Спостерігається прогресуюча генералізована м'язова слабкість, що супроводжується нападами апное, які загрожують життю. Подальший розвиток паралічу діафрагми може потребувати респіраторної підтримки у вигляді штучної вентиляції легень.

Особливості терапії нефропатій, що прогресують

Хворим на мутації *SLC52A2*, *SLC52A3* рекомендують застосування препаратів рибофлавіну в добовій дозі від 7 мг/кг до 70 мг/кг, залежно від тяжкості дефіциту вітаміну B₂.

2.2.11.6.1.2. Синдроми глутарової ацидурії II типу

З розвитком клінічних проявів глутарової ацидурії II типу (ORPHA:26791) асоційовані мутації генів, що беруть участь у метаболізмі рибофлавіну, таких як: *SLC52A1*, *FLAD1* та генів флавопротеїнових переносників електронів *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*.

Глутарова ацидурія II типу маніфестує в неонатальному періоді життя ознаками тяжкого метаболічного ацидозу, що супроводжується глибокою енцефалопатією; м'язовою гіпотонією; респіраторним дистресом, зазвичай з тахіпное; запахом спітних ніг; гепатомегалією; гіпоглікемією та гіперамоніємією. У більшості випадків глутарова ацидурія II типу з ранньою маніфестацією закінчується летально в неонатальному періоді життя.

У хворих з глутаровою ацидурією II типу, які вижили в неонатальний період, періодично виникають епізоди гіпоглікемії з метаболічною декомпенсацією, що нагадує синдром Рея, та розвиток гіпертрофічної кардіоміопатії. Патогномонічний високий рівень екскреції глутарової та етилмалонової кислот із сечею.

2.2.11.6.1.2.1. Синдром гаплонедостатності транспортера рибофлавіну SLC52A1

Синдром гаплонедостатності транспортера рибофлавіну *SLC52A1* або первинний дефіцит рибофлавіну 3 (riboflavin deficiency 3 – RBFVD3; ORPHA:572550) проявляється з перших

днів життя ознаками синдрому MADD II типу, високо чутливими до терапії пероральними препаратами рибофлавіну. Клінічно значущою мутацією гена *SLC52A1* є с.1134+11G>A. У хворих з перших днів життя відзначаються загальна гіпотонія, порушення ссання, гіпоглікемія, підвищений рівень концентрації ацилкарнітинів у сироватці крові та дикарбонова ацидурія.

Особливості терапії

Рекомендується призначення перорального рибофлавіну, клінічна ефективність та безпека якого продемонстрована в численних дослідженнях.

2.2.11.6.1.2.2. Синдром міопатії, пов'язаної з накопиченням ліпідів внаслідок недостатності флавінаденіндинуклеотидсинтетази

Мутації гена *FLAD1* асоційовані з розвитком синдрому міопатії, пов'язаної з накопиченням ліпідів внаслідок недостатності флавінаденіндинуклеотидсинтетази (lipid storage myopathy due to flavin adenine dinucleotide synthetase deficiency – LSMFLAD). У хворих на LSMFLAD найчастіше ідентифікують мікрodelecію с.401_404delTTCT довжиною 4 bp гена *FLAD1*. Недостатність *FLAD1* фенотипно асоційована з MADD II типу. Маніфестація захворювання в більшості випадків відзначається в ранньому періоді дитинства у вигляді м'язової гіпотонії та вираженої м'язової слабкості, які призводять не тільки до труднощів годування, а й до розвитку дихальної недостатності. У всіх хворих спостерігається високий рівень екскреції етилмалонової, адипінової, глутарової та метилбурштинової кислот, гексанойлгліцину та тиглілгліцину з сечею. При гістологічному дослідженні виявляється накопичення ліпідів у м'язових волокнах. Прогноз захворювання несприятливий, летальний кінець настає через кілька місяців після появи перших ознак хвороби.

Особливості терапії

Синдром LSMFLAD є резистентним до терапії препаратами рибофлавіну.

2.2.11.6.1.3. Захворювання, зумовлені порушеннями функціонування дериватів рибофлавіну

У реалізації дії рибофлавінових дериватів беруть участь численні ферменти, тому мутації генів таргетних ферментів у більшості випадків пов'язані з клінікою глутарової ацидемії IIA типу (табл. 70).

Таблиця 70

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, зумовлених порушеннями функціонування флаводериватів

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Порушення стабільності флаводериватів		
Дефект електронпереносної флавопротеїнової субодиниці α		
<i>ETFA</i>	c.85G>A, c.354C>A, c.652G>A	Глутарова ацидемія IIA типу. Рекомендується призначення рибофлавіну
Дефект електронпереносної флавопротеїнової субодиниці β		
<i>ETFB</i>	c.78delG, c.490C>T/c.55A>T, c.81delC, c.491G>A/c.597+1G>C, c.143_145delAGG, c.1035del	Глутарова ацидемія IIB типу. Рекомендується призначення рибофлавіну
Дефект електронпереносної флавопротеїндегідрогени		
<i>ETFDH</i>	c.112G>T, c.807C>T, c.1325C>T, c.1414G>A	Глутарова ацидемія IIC типу. Рекомендується призначення рибофлавіну
Порушення перенесення електронів від дериватів мітохондріального окиснення жирних кислот		
Дефект ацил-КоА-дегідрогенази коротколанцюгових жирних кислот		
<i>ACADS</i>	c.625G>A	Характерною є варіабельність симптоматики дефіциту ацил-КоА-дегідрогенази (acyl-CoA dehydrogenas – ACADS). Найчастіше захворювання проявляється з періоду новонародженості судомним синдромом, міопатією та метаболічним ацидозом з подальшою затримкою психомоторного розвитку. У хворих з дефіцитом ACADS немає гіпоглікемічних епізодів. Дефіцит ACADS може протікати безсимптомно

Закінчення табл. 70

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект ацил-КоА-дегідрогенази середньоланцюгових жирних кислот		
ACADM	c.145 C >G, c.985 A >G, c.1052 C >T	Гіпокетотична гіпоглікемічна енцефалопатія, спровокована голодуванням. У хворих спостерігаються періодичні епізоди гіпоглікемії, втрати свідомості та летаргії, які супроводжуються дикарбоною (C6-C10) ацидурією. Також характерний високий рівень екскреції гексаноїлгліцину та фенілпропіонілгліцину із сечею. Основними методами терапії вважають частий прийом їжі і за гіпоглікемії внутрішньовенне введення розчину глюкози
Дефект ацил-КоА-дегідрогенази дуже довгих жирних кислот		
ACADVL	c.296–297delCA, c.541C>T, c.863T>G, c.895A>G, c.1238T>C, c.1276G>A, c.1505T>A, c.1605+1G>T	Неонатальна кардіоміопатія, інфантильна / рання дитяча гіпокетотична гіпоглікемія та міопатія у дорослих
Порушення перенесення електронів від метаболітів амінокислот та біогенезу компонента I МДЛ		
Дефект ацил-КоА-дегідрогенази 9		
ACAD9	c.2T>G, c.151–2A>G, c.358delT, c.509C>T, c.976G>C, c.1240C>A, c.1015T>G, c.1030–1G>T, c.1237G>A, c.1249C>T, c.1298G>A, c.1552C>T, c.1564–6_1569del, c.1594C>T, c.1595G>A, c.1636G>C, c.1687>G	Дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 20 (mitochondrial complex I deficiency, nuclear type 20 – MC1DN20). Гіпертрофічна кардіоміопатія з печінковою недостатністю, лактацидозом з пізнім виникненням м'язової слабкості кінцівок та непереносимості фізичного навантаження. Фатальний прогноз. Рекомендується терапія рибофлавіном

Особливості терапії

Рекомендується призначення рибофлавіну в добовій дозі від 10 мг до 20 мг/кг, максимальна добова доза становить 200 мг.

Рекомендована література

1. Ali A, Almesmari FSA, Dhahouri NA, Saleh Ali AM, Aldhanhani MAAMA, Vijayan R, Al Tenaiji A, Al Shamsi A, Hertecant J, Al Jasmi F. Clinical, Biochemical, and Genetic Heterogeneity in Glutaric Aciduria Type II Patients. *Genes (Basel)*. 2021 Aug 27;12(9):1334. doi: 10.3390/genes12091334. PMID: 34573316; PMCID: PMC8466204.
2. Babanejad M, Adeli OA, Nikzat N, Beheshtian M, Azarafr H, Sadeghnia F, Mohseni M, Najmabadi H, Kahrizi K. SLC52A2 mutations cause SCABD2 phenotype: A second report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018 Jan;104:195–199. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.11.014. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29287867.
3. Bosch AM, Abeling NG, IJlst L, Knoester H, van der Pol WL, Stroomer AE, Wanders RJ, Visser G, Wijburg FA, Duran M, Waterham HR. Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome is associated with a riboflavin transporter defect mimicking mild MADD: a new inborn error of metabolism with potential treatment. *J Inher Metab Dis*. 2011 Feb;34(1):159–64. doi: 10.1007/s10545-010-9242-z. Epub 2010 Nov 26. PMID: 21110228; PMCID: PMC3026695.
4. Cali E, Dominik N, Manole A, Houlden H. Riboflavin Transporter Deficiency. 2015 Jun 11 [updated 2021 Apr 8]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 26072523.
5. Colasuonno F, Marioli C, Tartaglia M, Bertini E, Compagnucci C, Moreno S. New Insights into the Neurodegeneration Mechanisms Underlying Riboflavin Transporter Deficiency (RTD): Involvement of Energy Dysmetabolism and Cytoskeletal Derangement. *Biomedicines*. 2022 Jun 6;10(6):1329. doi: 10.3390/biomedicines10061329. PMID: 35740351; PMCID: PMC9219947.
6. Colasuonno F, Niceforo A, Marioli C, Fracassi A, Stregapede F, Massey K, Tartaglia M, Bertini E, Compagnucci C, Moreno S. Mitochondrial and Peroxisomal Alterations Contribute to Energy Dysmetabolism in Riboflavin Transporter Deficiency. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Aug 12;2020:6821247. doi: 10.1155/2020/6821247. PMID: 32855765; PMCID: PMC7443020.

7. Collet M, Assouline Z, Bonnet D, Rio M, Iserin F, Sidi D, Goldenberg A, Lardennois C, Metodiev MD, Haberberger B, Haack T, Munnich A, Prokisch H, Rötig A. High incidence and variable clinical outcome of cardiac hypertrophy due to ACAD9 mutations in childhood. *Eur J Hum Genet.* 2016 Aug;24(8):1112–6. doi: 10.1038/ejhg.2015.264. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26669660; PMCID: PMC4970679.
8. Demetriou K, Nisbet J, Coman D, Ewing AD, Phillips L, Smith S, Lipke M, Inwood A, Spicer J, Atthow C, Wilgen U, Robertson T, McWhinney A, Swenson R, Espley B, Snowdon B, McGill JJ, Summers KM. Molecular genetic analysis of candidate genes for glutaric aciduria type II in a cohort of patients from Queensland, Australia. *Mol Genet Metab.* 2024 Aug;142(4):108516. doi: 10.1016/j.ymgme.2024.108516. Epub 2024 Jun 17. PMID: 38941880.
9. Hosseini SA, Shojaie L, Ghelichi-Ghojogh M. Detection of FLAD1 mutations and lipid storage myopathy in a 5-year-old boy: a case report study. *Ann Med Surg (Lond).* 2023 Apr 18;85(5):2049–2051. doi: 10.1097/MS9.0000000000000561. PMID: 37229023; PMCID: PMC10205324.
10. Imannezhad S, Ghayoor Karimiani E, Sezavar M, Khademi GR, Naseri M, Ashrafzadeh F. Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Iran J Child Neurol.* 2024 Spring;18(2):141–146. doi: 10.22037/ijcn.v18i2.37314. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38617395; PMCID: PMC11015728.
11. Mahabadi N, Bhusal A, Banks SW. Riboflavin Deficiency. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29262062.
12. O'Callaghan B, Bosch AM, Houlden H. An update on the genetics, clinical presentation, and pathomechanisms of human riboflavin transporter deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2019 Jul;42(4):598–607. doi: 10.1002/jimd.12053. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30793323.
13. Plantone D, Pardini M, Rinaldi G. Riboflavin in Neurological Diseases: A Narrative Review. *Clin Drug Investig.* 2021 Jun;41(6):513–527. doi: 10.1007/s40261-021-01038-1. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33886098.
14. Prasun P. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 2020 Jun 18. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp

- KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 32550677.
15. Suwannasom N, Kao I, Pruß A, Georgieva R, Bäumler H. Riboflavin: The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 31;21(3):950. doi: 10.3390/ijms21030950. PMID: 32023913; PMCID: PMC7037471.
 16. Yılmaz BŞ, Ceylaner S, Mungan NÖ. Brown Vialetto Van Laere syndrome: presenting with left ventricular non-compaction and mimicking mitochondrial disorders. *Turk J Pediatr*. 2021;63(2):314–318. doi: 10.24953/turkjped.2021.02.016. PMID: 33929122.
 17. Zhao S, Che F, Yang L, Zheng Y, Wang D, Yang Y, Wang Y. First report of paternal uniparental disomy of chromosome 8 with SLC52A2 mutation in Brown-vialetto-van laere syndrome type 2 and an analysis of genotype-phenotype correlations. *Front Genet*. 2022 Sep 15;13:977914. doi: 10.3389/fgene.2022.977914. PMID: 36186484; PMCID: PMC9520306.

2.2.11.7. Дефіцит ніацину

Пул ніацину – нікотинової кислоти (піридин-3-карбонової кислоти), нікотинаміду (піридин-3-карбоксаміду) та їх дериватів – в організмі людини поповнюється за рахунок їх надходження в організм із харчовими продуктами та ендогенного синтезу. Основними екзогенними джерелами ніацину вважають м'ясо, нирки, печінку, рибу, бобові, гриби, цільнозернові та молочні харчові продукти. У харчових продуктах ніацин перебуває у формі нікотинової кислоти, нікотинаміду, нікотинаміду рибозиду, нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД⁺) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ). У кишківнику НАД⁺, НАДФ харчових продуктів перетворюються на нікотинамід. Нікотинова кислота та нікотинамід всмоктуються в тонкому кишківнику за допомогою простої дифузії.

Екзо- та ендогенний ніацин по кровоносних судинах доставляється в клітини всіх тканин, де згодом конверсується у свою активну форму НАД⁺. Розрізняють три шляхи синтезу

НАД⁺: *de novo* (шлях кінуреніну), шлях Прейсса–Хендлера і шлях порятунку.

Ніацин в організмі людини синтезується *de novo* з незамінної амінокислоти – триптофану. Вважають, що з 60 мг харчового триптофану синтезується близько 1 мг ніацину. З люмена травного тракту триптофан за допомогою трансмембранного переносника SLC6A19 транспортується в епітеліюцити слизової оболонки, де під впливом індоламін-2,3-діоксигенази (indoleamine 2,3-dioxygenase – IDO) або триптофан-2,3-діоксигенази (tryptophan 2,3-dioxygenase – TDO) конверсується в N-формілкінуреїн. Надалі N-формілкінуреїн перетворюється на α -аміно- β -карбоксимуконат- ϵ -напівальдегід (α -amino- β -carboxymuconate- ϵ -semi-aldehyde – ACMS), який конверсується спочатку на хінолінову кислоту, а потім на нікотинамід. При дефіциті хінолінової фосфорибозилтрансферази накопичується хінолінова кислота, яка має виражену нейротоксичну дію.

Нікотинамід за допомогою ферментів шляху Прейсса–Хендлера – нікотинамід-фосфорибозилтрансферази (NA phosphoribosyltransferase – NAPRT) та нікотинамідаденінмононуклеотид-аденилілтрансферази (NMN adenyltransferases – NMNAT) – трансформується в НАД⁺ (рис. 100).

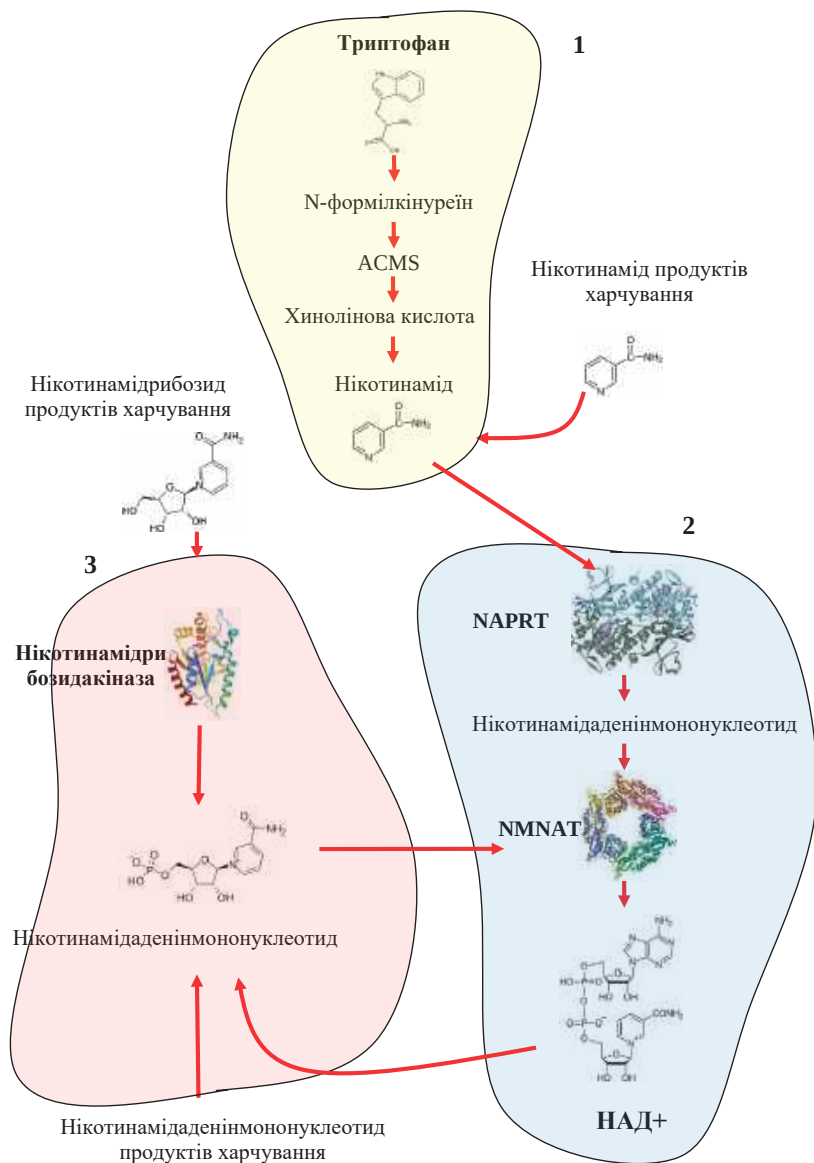


Рис. 100. Шляхи синтезу нікотинамідаденіндинуклеотиду

Примітка: 1) шлях кінуреніну, 2) шлях Прейса–Хендлера, 3) шлях порятунку.

Нікотинамідаденіндинуклеотид може бути конвертований у його редуковану форму НАДН або у фосфорильовану форму – НАДФ⁺, яка своєю чергою конвертується в редуковану форму НАД(Ф)Н. Продукція високих концентрацій НАДФ⁺ обумовлена каталітичною активністю нікотинаміднуклеотидтрансгідрогепази (nicotinamide nucleotide transhydrogenase – NNT).

Нікотинамідне кільце кофакторів НАДН і НАД(Ф)Н характеризується тенденцією гідратуватися й утворювати НАДНХ і НАД(Ф)НХ у вигляді R- або S-епімерів, які необоротно перетворюються на циклічний НАД(Ф)НХ. Епімери НАДНХ і НАД(Ф)НХ пригнічують активність декількох мітохондріальних дегідрогеназ, сприяючи накопиченню токсичних продуктів. Репарація епімерів НАД(Ф)НХ в НАД(Ф)Н здійснюється за допомогою АТФ-залежних ферментів – НАД(Ф)Н дегідратази (NAD(P)HX dehydratase – NAXD) та НАД(Ф)Н епімерази (NAD(P)HX epimerase – NAXE).

Представники нікотинамідного кофакторного пулу визначають функціональну активність комплексів I та IV МДЛ, а також анаболічних та катаболічних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Зокрема, НАД⁺ впливає на активність полі(АДФ-рибозо) полімерази (poly(ADP-ribose) polymerases – PARP), CD38, сиртуїнів і протеїну 1, що містить стерильний альфа-мотив і мотив TIR (sterile alpha and TIR motif containing 1 – SARM1). Мутації генів нікотинамідмононуклеотид-аденілілтрансферази 1 (nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 1 – NMNAT1) та NNT, NAXD, NAXE, призводять до розвитку мітохондріальних захворювань.

2.2.11.7.1. Клінічна характеристика захворювань, зумовлених порушеннями метаболізму ніацину

Порушення метаболізму NAD проявляються амаврозом (мутації гена NMNAT1) і наднирниковою недостатністю (мутації гена NNT), тоді як порушення репарації епімерів НАД(Ф)НХ – ранньою фатальною прогресуючою енцефалопатією (мутації генів NAXE, NAXD).

2.2.11.7.1.1. Вроджений амавроз Лебера 9

Мутації с.25G>A, с.648delG, с.709C>T, с.769G>A гена *NMNAT1* асоційовані з розвитком вродженого амаврозу Лебера 9 (Leber's congenital amaurosis 9 – LCA9), частка якого в сукупності всіх випадків LCA становить 5 %. Вважають, що мутації гена *NMNAT1* індукують розвиток швидкої фовеальної дегенерації. Клінічно LCA9 характеризується порушенням зору з моменту народження дитини. Характерною ознакою LCA9 вважають макулярну колобому в поєднанні з ранньою атрофією зорового нерва. Макулярна колобома є атрофією центральної ділянки сітківки, що обведена пігментованою лінією. В атрофічній ділянці сітківки реєструється повна втрата фоторецепторів, біполярних та гангліозних клітин. Також у хворих з LCA9 відзначається блідість диска зорового нерва.

2.2.11.7.1.2. Сімейна глюкокортикоїдна недостатність 4 типу з або без мінералокортикоїдної недостатності

Мутації гена *NNT* пов'язані з розвитком сімейної глюкокортикоїдної недостатності 4 типу, яка може перебігати як з мінералокортикоїдною недостатністю (familial glucocorticoid deficiency 4, with or without mineralocorticoid deficiency – GCCD4) так і без неї. Найчастіше у хворих з GCCD4 виявляються мутації с.3G>A, с.600–1delG, с.1259dupG, с.2930T>C. Захворювання маніфестує в перші місяці життя симптомами первинного гіпокортицизму, діагностичними ознаками якого є низький рівень продукції гормонів надниркових залоз у поєднанні з високим рівнем продукції кортикотропіну. Клінічно GCCD4 характеризується затримкою психомоторного розвитку, інфекційними захворюваннями, які рецидивують, гіперпігментацією шкірних покривів, особливо в місцях природних складок, помірною м'язовою гіпотонією, артеріальною гіпотензією, тахікардією, схильністю до запорів, гіпоглікемією, гіпонатріємією та гіперкаліємією. Тяжка гіпоглікемія може супроводжуватися судомними нападами та виникненням гіпоглікемічної коми. При важких формах GCCD4 відзначаються

синдром апатії та багаторазове блювання, яке призводить до ексікозу. На відміну від адреногенітального синдрому GCCD4 не супроводжується вродженою гіперплазією надниркових залоз.

Особливості терапії

При лікуванні GCCD4 призначається гормональна дотаційна терапія. Рекомендована добова доза гідрокортизону при лікуванні дітей з GCCD4 значно вища, ніж при лікуванні дітей з іншими формами первинної недостатності надниркових залоз, вона становить 13–18 мг/м². Добову дозу гідрокортизону вводять у три прийняття.

2.2.11.7.2. Клінічна характеристика захворювань, зумовлених порушеннями репарації епімерів НАД(Ф)НХ

2.2.11.7.2.1. Рання прогресуюча енцефалопатія з набряком головного мозку та/або лейкоенцефалопатія 1 типу

Рання прогресуюча енцефалопатія з набряком головного мозку та/або лейкоенцефалопатією 1 типу (early-onset progressive encephalopathy with brain edema and/or leukoencephalopathy-1 – PEBEL1) асоційована мутаціями с.177C>A, с.196C>T, с.255A>T, с.281C>A, с.368A>T, с.386G>C, с.565G>A, с.640A>G, с.652G>A, с.653A>T, с.733A>C, с.757G>A, с.804_807 гена NAXE. Захворювання починається з ознак гострої енцефалопатії, яка проявляється після перенесених лихоманкових станів. Маніфестація захворювання переважно відзначається на першому році життя. У хворих наявне порушення свідомості, мозочкова атаксія (80 %), судомні напади (22 %), ністагм, м'язова гіпотонія та дихальна недостатність. Синдром PEBEL1 характеризується хвилеподібним перебігом з епізодами ремісії. Однак кожен новий епізод погіршення супроводжується прогресуючою регресією когнітивної та моторної функцій (45 %). Хворі з пізнім початком захворювання через деякий час стають прикутими до ліжка. Приблизно у чверті хворих із синдромом

PEBEL1 реєструється пелаграподібне ураження шкіри. У всіх хворих із синдромом PEBEL1 відзначається лактатацидоз та високий рівень концентрації молочної кислоти у спинномозковій рідині. Характерним МРТ-ознакою синдрому PEBEL1 є ураження стріатуму, підкіркової, перивентрикулярної та мозочкової ділянок головного мозку. Більшість хворих із синдромом PEBEL1, що захворіли в перше півріччя життя, гинуть через кілька місяців після маніфестації перших ознак хвороби. При пізньому початку синдром PEBEL1 характеризується торпіднішим перебігом, однак у 90 % випадків смерть настає протягом 5 років після початку захворювання.

2.2.11.7.2.2. Рання прогресуюча енцефалопатія з набряком головного мозку та/або лейкоенцефалопатією 2 типу

Рання прогресуюча енцефалопатія з набряком головного мозку та/або лейкоенцефалопатією 2 типу (early-onset progressive encephalopathy with brain edema and/or leukoencephalopathy-2 – PEBEL2) асоційована з мутаціями с.46G>A, с.44delG, с.51_54delAGAA, с.54_57delAAGA, с.101_102delTA/c.318C4G, с.187G>A/c.948_949insTT, с.247G>A, с. 308C>T, с.301G >A, с.331C>T, с.839+1G>T/c.922C>T гена *NAXD*. Синдром PEBEL2 розвивається в перші роки життя дитини. Після гіпертермічних станів, пов'язаних з гострими респіраторними чи кишковими захворюваннями, виникають ознаки гострого ураження головного мозку та шкіри. Ураження головного мозку характеризується гострою психомоторною регресією, рефрактерними судомними нападами, атаксією, дистонією, атетозом, хореїформними гіперкінезами, найчастіше з подальшим розвитком коми. У хворих з синдромом PEBEL2 спостерігається прогресуюче еритемоподібне ураження шкіри, що фенотипно нагадує опік, з ділянками епідермолізу та наявністю множинних бул. Ураження шкіри зазвичай починається в зоні потилиці й поступово поширюється на задню поверхню тулуба, пахвинну та пахову ділянки (рис. 101).



Рис. 101. Ураження шкіри хворого із синдромом PEBEL2 [Malik MU. та співавт., 2020]

Також у хворих з синдромом PEBEL2 відзначається м'язова гіпотонія, дихальна недостатність і можуть спостерігатися рецидивні блювання та діарея. Характерними МРТ-ознаками ураження головного мозку хворих на синдром PEBEL2 є набряк базальних гангліїв, асиметрична кіркова атрофія скроневих і лобових часток, набряк або атрофія мозочка. Дефіцит NAXD характеризується фатальним перебігом. Більшість дітей із синдромом PEBEL2 гине протягом кількох днів або місяців від початку захворювання.

Особливості терапії

Рекомендується призначення високих доз нікотинамідру (500 мг на добу).

Рекомендована література

1. Al-Amrani F, Al-Thihli K, Al-Ajmi E, Al-Futaisi A, Al-Murshedi F. Transient response to high-dose niacin therapy in a patient with NAXE deficiency. *JIMD Rep.* 2024 May 9;65(4):212–225. doi: 10.1002/jmd2.12425. PMID: 38974613; PMCID: PMC11224503.
2. Bodoni AF, Coeli-Lacchini FB, Gebenlian JL, Sobral LM, Garcia CB, Silva WA, Peronni KC, Ramalho LN, Ramalho FS, Moreira AC, de Castro M, Leopoldino AM, Antonini SRR. Nicotinamide Nucleotide

- Transhydrogenase Is Essential for Adrenal Steroidogenesis: Clinical and In Vitro Lessons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 May 17;108(6):1464–1474. doi: 10.1210/clinem/dgac705. PMID: 36478070.
3. Chiu LW, Lin SS, Chen CH, Lin CH, Lee NC, Hong SY, Chou IC, Lin CL, Yang PY. NAXE gene mutation-related progressive encephalopathy: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2021 Oct 22;100(42): e27548. doi: 10.1097/MD.00000000000027548. PMID: 34678889; PMCID: PMC8542128.
 4. Hedergott A, Volk AE, Herkenrath P, Thiele H, Fricke J, Altmüller J, Nürnberg P, Kubisch C, Neugebauer A. Clinical and genetic findings in a family with NMNAT1-associated Leber congenital amaurosis: case report and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Dec;253(12):2239–46. doi: 10.1007/s00417-015-3174-0. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26464178.
 5. Huang CH, Yang CM, Yang CH, Hou YC, Chen TC. Leber's Congenital Amaurosis: Current Concepts of Genotype-Phenotype Correlations. *Genes (Basel).* 2021 Aug 19;12(8):1261. doi: 10.3390/genes12081261. PMID: 34440435; PMCID: PMC8392113.
 6. Jacobson MK, Jacobson EL. Vitamin B3 in Health and Disease: Toward the Second Century of Discovery. *Methods Mol Biol.* 2018;1813:3–8. doi: 10.1007/978-1-4939-8588-3_1. PMID: 30097857.
 7. Kayazawa T, Kuniyoshi K, Hatsukawa Y, Fujinami K, Yoshitake K, Tsunoda K, Shimojo H, Iwata T, Kusaka S. Clinical course of a Japanese girl with Leber congenital amaurosis associated with a novel nonsense pathogenic variant in NMNAT1: a case report and mini review. *Ophthalmic Genet.* 2022 Jun;43(3):400–408. doi: 10.1080/13816810.2021.2023195. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35026968.
 8. Krasovec T, Sikonja J, Zerjav Tansek M, Debeljak M, Ilovar S, Trebusak Podkrajsek K, Bertok S, Tesovnik T, Kovac J, Suput Omladic J, Hartmann MF, Wudy SA, Avbelj Stefanija M, Battelino T, Kotnik P, Groselj U. Long-Term Follow-Up of Three Family Members with a Novel NNT Pathogenic Variant Causing Primary Adrenal Insufficiency. *Genes (Basel).* 2022 Apr 20;13(5):717. doi: 10.3390/genes13050717. PMID: 35627102; PMCID: PMC9140979.
 9. Li F, Wu C, Wang G. Targeting NAD Metabolism for the Therapy of Age-Related Neurodegenerative Diseases. *Neurosci Bull.* 2023 May

31. doi: 10.1007/s12264-023-01072-3. Epub ahead of print. PMID: 37253984.
10. Li W, Gao M, Hu C, Chen X, Zhou Y. NMNAT2: An important metabolic enzyme affecting the disease progression. *Biomed Pharmacother.* 2023 Feb;158:114143. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114143. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36528916.
11. Maalej M, Sfaihi L, Ammar M, Frikha F, Kharrat M, Alila-Fersi O, Mkaouar-Rebai E, Tlili A, Kammoun T, Fakhfakh F. Identification of a novel homozygous mutation in NAXE gene associated with early-onset progressive encephalopathy by whole-exome sequencing: in silico protein structure characterization, molecular docking, and dynamic simulation. *Neurogenetics.* 2022 Oct;23(4):257–270. doi: 10.1007/s10048-022-00696-3. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35819538.
12. Majethia P, Mishra S, Rao LP, Rao R, Shukla A. NAD(P)HX dehydratase (NAXD) deficiency due to a novel biallelic missense variant and review of literature. *Eur J Med Genet.* 2021 Sep;64(9):104266. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104266. Epub 2021 Jun 20. PMID: 34161859; PMCID: PMC8913183.
13. Makarov MV, Trammell SAJ, Migaud ME. The chemistry of the vitamin B3 metabolome. *Biochem Soc Trans.* 2019 Feb 28;47(1):131–147. doi: 10.1042/BST20180420. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30559273; PMCID: PMC6411094.
14. Malik MU, Nadir H, Jessop ZM, Cubitt JJ. Cutaneous manifestations of NAXD deficiency – A case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 Nov 7;60:352–355. doi: 10.1016/j.amsu.2020.11.026. PMID: 33224489; PMCID: PMC7666325.
15. Manor J, Calame D, Gijavanekar C, Fisher K, Hunter J, Mizerik E, Bacino C, Scaglia F, Elsea SH. NAXE deficiency: A neurometabolic disorder of NAD(P)HX repair amenable for metabolic correction. *Mol Genet Metab.* 2022 Jun;136(2):101–110. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.04.003. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35637064; PMCID: PMC9893913.
16. Peechakara BV, Gupta M. Vitamin B3. 2024 Feb 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30252363.

17. Pons Fernández N, Moriano Gutiérrez A, Taberner Pazos B, Tarragon Cros A, Díez Gandía E, Zuñiga Cabrera Á. A novel mutation in the NNT gene causing familial glucocorticoid deficiency, with a literature review. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2024 Feb;85(1):70–81. doi: 10.1016/j.ando.2023.05.011. Epub 2023 Jun 21. PMID: 37352919.
18. Sharma C, Donu D, Cen Y. Emerging Role of Nicotinamide Riboside in Health and Diseases. *Nutrients*. 2022 Sep 20;14(19):3889. doi: 10.3390/nu14193889. PMID: 36235542; PMCID: PMC9571518.
19. Trinh J, Imhoff S, Dulovic-Mahlow M, Kandaswamy KK, Tadic V, Schäfer J, Dobricic V, Nolte A, Werber M, Rolfs A, Münchau A, Klein C, Lohmann K, Brüggemann N. Novel NAXE variants as a cause for neurometabolic disorder: implications for treatment. *J Neurol*. 2020 Mar;267(3):770–782. doi: 10.1007/s00415-019-09640-2. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31745726.
20. Van Bergen NJ, Walvekar AS, Patraskaki M, Sikora T, Linster CL, Christodoulou J. Clinical and biochemical distinctions for a metabolite repair disorder caused by NAXD or NAXE deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2022 Nov;45(6):1028–1038. doi: 10.1002/jimd.12541. Epub 2022 Aug 7. PMID: 35866541; PMCID: PMC9804276.
21. Yi Z, Li S, Wang S, Xiao X, Sun W, Zhang Q. Clinical features and genetic spectrum of NMNAT1-associated retinal degeneration. *Eye (Lond)*. 2022 Dec;36(12):2279–2285. doi: 10.1038/s41433-021-01853-y. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34837036; PMCID: PMC9674661.

2.2.12. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНІ ПОРУШЕННЯМ ОБМІНУ МЕТАЛІВ

2.2.12.1. порушення обміну кальцію

Абсорбція іонів кальцію (Ca^{2+}) у травному тракті здійснюється механізмами активного трансцелюлярного та пасивного парацелюлярного транспорту. Трансцелюлярне перенесення іонів Ca^{2+} з люмена в ентероцити слизової оболонки дванадцятипалої кишки та верхніх відділів тонкої кишки здійснюється за допомогою молекулярного вітамін D-залежного механізму. Основним молекулярним транспортером іонів Ca^{2+} в клітину є

потенціалзалежний катіонний канал V6 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 6 – TRPV6), розташований на апікальній поверхні мембрани ентероциту. Іони Ca^{2+} , що надійшли в клітину, від апікальної внутрішньої поверхні мембрани транспортуються кальбіндином-1 (calbindin 1 – CALB1) і кальмодуліном-1 (calmodulin 1 – CALM1) до базолатеральної поверхні клітинної мембрани, через яку вони переносяться за допомогою кальцій-транспортуючої АТФази 1 (ATPase plasma membrane Ca^{2+} transporting 1 – ATP2B1) та натрій-кальцієвого обмінника (solute carrier family 8 member A1 – SLC8A1) в інтерцелюлярний простір.

Парацелюлярна пасивна дифузія кальцію в тонкому кишківнику залежить від вітаміну D.

З інтерцелюлярного простору кальцій потрапляє в периферичне русло крові, де він може бути у вигляді вільних (45–50 %) та білок-пов'язаних катіонів (40–45 %), а також у вигляді солей (цитрату або лактату). Периферичним кровотоком іони кальцію розносяться до таргетних клітин. Більше ніж 99 % кальцію в організмі людини зберігається у вигляді гідроксіапатиту в кістковій тканині. Іони решти пулу кальцію містяться в сироватці крові та клітинах інших тканин.

Кальцій відіграє ключову роль у підтримці функціональної активності мітохондрій. Основним внутрішньоклітинним депо кальцію є ендоплазматичний ретикулум. Збудження клітини спричиняє активацію фосфоліпази C, яка індукує утворення солютабного вторинного клітинного месенджера – інозитол-1,4,5-трифосфату (inositol-1,4,5 trisphosphate – IP3). Своєю чергою IP3, взаємодіючи з таргетним рецептором IP3R, викликає вивільнення іонів Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулуму. Іони Ca^{2+} проникають через ОММ в міжмембранний простір мітохондрій, використовуючи потенціалзалежні аніонні канали VDAC, які розташовуються на МММ. Структурна стійкість МММ визначає активність потоку іонів Ca^{2+} , що транспортуються з ендоплазматичного ретикулу-

му в мітохондрії. У регуляції транспорту іонів Ca^{2+} , що проходять через MAM, беруть участь протеїн 2, що містить CDGSH залізо-сірчаний домен (CDGSH ironsulfur domain 2 – CISD2) та мембранний протеїн ендоплазматичного ретикулуму вольфрамін (wolframin ER transmembrane glycoprotein – WFS1). Протеїн CISD2 підтримує структурну цілісність MAM, а WFS1 регулює активність нейронального сенсора кальцію 1 (neuronal calcium sensor 1 – NCS1) та каналу IP3R. Дефіцит протеїнів CISD2 та WFS1 призводить до різкого зниження рівня взаємодії ендоплазматичного ретикулуму з мітохондріями та обсягу імпорту іонів Ca^{2+} в IMS. Порушення мітохондріального кальцієвого обміну зумовлює пригнічення функціональної активності МДЛ.

2.2.12.1.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями обміну кальцію

2.2.12.1.1.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями транспорту іонів кальцію через зовнішню мембрану мітохондрій

Мутації генів *WFS1*, *CISD2* супроводжуються порушенням надходження іонів Ca^{2+} у міжмембранний простір мітохондрій, що призводить до розвитку синдромів Вольфрама 1 та 2 типів.

2.2.12.1.1.1.1. Синдром Вольфрама 1 типу

Синдром Вольфрама 1 типу (Wolfram syndrome 1 – *WFS1*, DIDMOAD – **D**iabetes **I**nsipidus, **D**iabetes **M**ellitus, **O**ptic **A**trophy and **D**eafness; ORPHA:3463) обумовлений мутаціями гена *WFS1*. Він є прогресуючим аутосомно-рецесивним нейродегенеративним захворюванням, яке супроводжується цукровим і нецукровим діабетом, нейросенсорною приглухуватістю, атрофією зорового нерва. На сьогодні ідентифіковано понад 200 мутацій гена *WFS1*, які асоційовані із синдромом Вольфрама 1 типу, більшість із них виявляється в екзоні 8 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>). Найчастіше у хворих із синдромом Вольфрама 1 типу виявляються мутації c.409_424dup, c.1210C>G,

c.1230_1233del, c.1243_1245del, c.1362_1377del, c.1962G>A, c.2119G>A, c.2433A>G, c.2565G>A, c.2649delC гена *WFS1*.

Першим проявом синдрому Вольфрама 1 типу є ЦД 1 типу, який зазвичай діагностується в дошкільному та молодшому шкільному віці (від 6 до 10 років життя). Цукровий діабет 1 типу у хворих із синдромом Вольфрама 1 типу перебігає без епізодів кетоацидозу. До 10–15 років життя маніфестує атрофія зорового нерва, спочатку проявляючись дефектом периферичного зору, а далі – приєднанням втрати кольорового зору. Розвиток ЦД 1 типу та двосторонньої атрофії зорового нерва до шістнадцятирічного віку вважають мінімальним критерієм клінічної діагностики синдрому Вольфрама 1 типу. Нейросенсорна приглухуватість відзначається у 48,2 %, нецукровий діабет – у 75 % хворих із синдромом Вольфрама 1 типу, і в середньому вони виявляються в періоді від 12 до 20 років. Дещо пізніше (від 15 до 25 років) виникають неврологічні та вегетативні розлади, такі як: епізоди головного болю, центральне апное, атаксія, дисфагія, арефлексія, епілепсія, зниження чутливості сприйняття запахів і смакових відчуттів, ортостатична гіпотензія, гіперпірексія, схильність до гіпотермії. Майже у половини хворих до дорослого періоду життя виникають підвищена тривожність, панічні атаки, депресія, зміни настрою, порушення сну, психози. У деяких хворих спостерігається первинний чи вторинний гіпогонадізм. Для клінічної діагностики синдром Вольфрама 1 типу використовують критерії, наведені в табл. 71.

Таблиця 71

Критерії діагностики синдрому Вольфрама 1 типу

Великі критерії	Малі критерії	Інші критерії
Цукровий діабет 1 типу, що виник до 16 років життя. Атрофія зорового нерва, що виникла до 16 років	Нецукровий діабет. Цукровий діабет 1 типу, що виник після 16 років. Неврологічні розлади (атаксія, епілепсія)	Гіпогонадізм. Білатеральна катаракта. Психіатричні розлади. Гастроінтестинальні розлади (запор, гастропарез)

Примітка: діагноз вважається можливим за наявності 2 великих та 2 малих критеріїв.

Найчастіше синдром Вольфрама 1 типу призводить до передчасної смерті хворих на четвертому десятилітті життя.

Особливості терапії

Рекомендується посиндромна терапія. Також розробляються нові стратегії лікування хворих з синдромом Вольфрама 1 типу (табл. 72).

Таблиця 72

Можливі терапевтичні підходи до лікування хворих із синдромом Вольфрама 1 типу [Rigoli L. Та співавт., 2022]

Терапевтичні засоби	Фаза випробування
<i>Хімічні шаперони</i>	
AMX0035	Клінічна фаза
HTS (високопродуктивний скринінг)	У стадії вивчення
<i>Стабілізатори кальцію ендоплазматичного ретикулуму</i>	
NCS1/ Ібуділаст	Преклінічна фаза
Дантролен	Фаза Ib / Iia
Стабілізатор кальцію 2-го покоління JTV-519	Клінічна фаза
<i>Препарати, які знижують рівень стресу ендоплазматичного ретикулуму</i>	
Вальпроєва кислота	Фаза III
Агоністи GLP-1R (піраглутид)	Фаза I
<i>Генна терапія</i>	
AAV порятунку за допомогою WTWFS 1	Преклінічна фаза
Редагування CRISPR / Cas9 мутантного гена WFS1	Преклінічна фаза
<i>Регенеративна медицина</i>	
Замісна терапія (індукція плюрипотентних стовбурових клітин)	Преклінічна фаза
Регенеративне доставлення генів (введення нейротрофічного фактору мезенцефалічного астроцитарного походження)	Преклінічна фаза

2.2.12.1.1.1.2. Синдром Вольфрама 2 типу

Синдром Вольфрама 2 типу (Wolfram syndrome 2) обумовлений мутаціями с.310T > C, с.103+1G>A, с.215A>G, с.272_273del гена *CISD2*. Клінічні прояви синдрому Вольфрама 2 подібні до симптоматичного спектра синдрому Вольфрама 1 типу. Відмінною ознакою синдрому Вольфрама 2 типу вважають відсутність

нецукрового діабету, гіпогонадізму, неврологічних та психічних розладів.

Особливості терапії

Рекомендується посиндромна терапія.

2.2.12.1.1.2. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями транспорту іонів кальцію через внутрішню мембрану мітохондрій

Мітохондріальний кальцієвий уніпортер є мультипротеїновим утворенням, що складається зі структурних і регуляторних білків (MCU, SMDT1, MICU1, MICU2, MICU3, MCUB і MCUR1), дефект кожного з яких може призвести до порушення надходження іонів Ca^{2+} в мітохондріальний матрикс. На сьогодні ідентифіковані мутації генів *MICU1*, *MICU2*, які асоційовані з ПМЦ. Мутації гена *MICU1* пов'язані з проксимальною міопатією, яка поєднується з екстрапірамідними розладами (proximal myopathy with extrapyramidal signs – MPXPS; ORPHA:401768), а мутація гена *MICU2* – з енцефалопатією, що супроводжується тяжкими когнітивними порушеннями (табл. 73).

Таблиця 73

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, зумовлених порушенням транспортування іонів кальцію через внутрішню мембрану мітохондрій

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект протеїну 1, що бере участь у поглинанні кальцію мітохондріями		
<i>MICU1</i>	c.161 + 1G>A	Міопатія, екстрапірамідні розлади в поєднанні з гострою енцефалопатією
	c.386G>C	Вроджена м'язова дистрофія
	c.553C>T	М'язова слабкість, стомлюваність, дефекти навчання, екстрапірамідні розлади, ністагм та катаракта
	c.1078–1G>C	Проксимальна міопатія, дефекти навчання та прогресуючі екстрапірамідні розлади
Дефект протеїну 2, що бере участь у поглинанні кальцію мітохондріями		
<i>MICU2</i>	c.42G>A	Енцефалопатія з тяжкими когнітивними порушеннями, спастичністю та ураженням білої речовини

2.2.12.1.1.3. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями ефлюксу іонів кальцію з клітини

Продемонстровано, що мутації генів *ANO10* і *LETM1*, призводять до розвитку аутосомно-рецесивної спіноцеребелярної атаксії 10 типу (spinocerebellar ataxia autosomal recessive type 10 – SCAR10; ORPHA:284289) або синдрому Вольфа–Хіршхорна відповідно (табл. 74). Аутосомно-рецесивна спіноцеребелярна атаксія 10 типу є нейродегенеративним захворюванням, маніфестація якого починається в підлітковому або ранньому дорослому періоді життя і клінічно проявляється атаксією, дизартрією і ністагмом. Морфологічною основою синдрому SCAR10 є глибока атрофія мозочка.

Таблиця 74

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, обумовлених порушенням ефлюксу іонів кальцію з клітини

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект аноктаміну 10		
<i>ANO10</i>	c.1A > T	Синдром SCAR10. Атаксія ходи, дисфагія, дизартрія, вертикальний ністагм, гіпер-рефлексія, нетримання сечі
	c.96del, c.306C > A	Синдром SCAR10. Атаксія, дизартрія, дисдіадохокінезія, ністагм, м'язова слабкість
	c.132 dupA	Атаксія, телеангіектазія
	c.132 dupA, c.96 del	Атаксія, міоклонічні посмикування
	c.132dupA, c.1244C > G	Синдром SCAR10. Атаксія, ністагм, пірамідні розлади, спастичність
	c.289delA	Спастична атаксія
	c.289delA, c.1244 C _ > G	Синдром SCAR10. Атаксія тулуба та кінцівок, дизартрія, ністагм, гіпометричні сакади, клонус гомілковостопного суглоба, підвищення глибоких сухожильних рефлексів
	c.337 + 1G > A, c.1291C > T c.1418delA	Синдром SCAR10. Атаксія кінцівок, дизартрія, дисметрія, брадикінезія, дисфагія, підвищення глибоких сухожильних рефлексів, порожниста стопа.

Закінчення табл. 74

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
	c.493_494dup, c.609C > G	Синдром SCAR10. Атаксія ходи та кінцівок, дизартрія, підвищення глибоких сухожильних рефлексів, м'язова атрофія та зниження чутливості до вібрації на нижніх кінцівках
	c.616delG	Синдром SCAR10. Атаксія кінцівок, дизартрія, ністагм, підвищення глибоких сухожильних рефлексів, спастичність
	c.685G > T, c.512T>C, c.1009T>C, c.1163–9A>G, c.1668 + 1G > A	Синдром SCAR10. Атаксія, дизартрія, ністагм, гіперметричні сакади, підвищення глибоких сухожильних рефлексів
	c.1219–1G > T, c.1864A > G	Синдром SCAR10. Атаксія ходи, дизартрія, ністагм, гіперрефлексія
Дефект обмінника Ca²⁺ /H⁺		
LETM1	Мікрорецезія 4p16.3	Синдром Вольфа–Хіршхорна: затримка розвитку довжини тіла, затримка психомоторного розвитку, мікроцефалія та розумова відсталість. Порушення м'язового тону, судоми та вроджені вади серця
		Макроцефалія, дисморфічні ознаки, затримка психомоторного розвитку, судоми, нерівномірні пігментації райдужної оболонки
		Проміжний фенотип між синдромом Вольфа–Хіршхорна та трисомією 4p; лицевий дисморфізм, затримка розвитку великої моторики

Особливості терапії

При лікуванні хворих на синдром SCAR10 рекомендується призначення високих доз препаратів CoQ₁₀.

Рекомендована література

1. Ateya R, Ciecierrega T, Abusamra M, Abuawwad M, Abu-Libdeh A, Sultan M. Wolfram Syndrome-2, a Cause of Severe Gastrointestinal Bleeding: A Case Series and a Literature Review. JPGN Rep. 2023 Jul 17;4(3): e339. doi: 10.1097/PG9.0000000000000339. PMID: 37600626; PMCID: PMC10435029..

2. Boyman L, Greiser M, Lederer WJ. Calcium influx through the mitochondrial calcium uniporter holocomplex, MCUcx. *J Mol Cell Cardiol.* 2021 Feb;151:145–154. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.10.015. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33147447; PMCID: PMC7880866.
3. Bravo-Sagua R, Parra V, López-Crisosto C, Díaz P, Quest AF, Lavandero S. Calcium Transport and Signaling in Mitochondria. *Compr Physiol.* 2017 Mar 16;7(2):623–634. doi: 10.1002/cphy.c160013. PMID: 28333383.
4. Chrysanthou A, Ververis A, Christodoulou K. ANO10 Function in Health and Disease. *Cerebellum.* 2023 Jun;22(3):447–467. doi: 10.1007/s12311-022-01395-3. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35648332; PMCID: PMC10126014.
5. Delprat B, Maurice T, Delettre C. Wolfram syndrome: MAMs' connection? *Cell Death Dis.* 2018 Mar 6;9(3):364. doi: 10.1038/s41419-018-0406-3. PMID: 29511163; PMCID: PMC5840383.
6. Delvecchio M, Iacoviello M, Pantaleo A, Resta N. Clinical Spectrum Associated with Wolfram Syndrome Type 1 and Type 2: A Review on Genotype-Phenotype Correlations. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 30;18(9):4796. doi: 10.3390/ijerph18094796. PMID: 33946243; PMCID: PMC8124476.
7. Garbincius JF, Elrod JW. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease. *Physiol Rev.* 2022 Apr 1;102(2):893–992. doi: 10.1152/physrev.00041.2020. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34698550; PMCID: PMC8816638.
8. Hao H, Song L, Zhang L. Wolfram syndrome 1 regulates sleep in dopamine receptor neurons by modulating calcium homeostasis. *PLoS Genet.* 2023 Jul 3;19(7): e1010827. doi: 10.1371/journal.pgen.1010827. PMID: 37399203; PMCID: PMC10348591.
9. Hao H, Song L, Zhang L. Wolfram syndrome 1 regulates sleep in dopamine receptor neurons by modulating calcium homeostasis. *PLoS Genet.* 2023 Jul 3;19(7): e1010827. doi: 10.1371/journal.pgen.1010827. PMID: 37399203; PMCID: PMC10348591.
10. Jadiya P, Garbincius JF, Elrod JW. Reappraisal of metabolic dysfunction in neurodegeneration: Focus on mitochondrial function and calcium signaling. *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Jul 7;9(1):124. doi: 10.1186/s40478-021-01224-4. PMID: 34233766; PMCID: PMC8262011.

11. Massey S, Guo Y, Riley LG, Van Bergen NJ, Sandaradura SA, McCusker E, Tchan M, Thauvin-Robinet C, Thomas Q, Moreau T, Davis M, Smits D, Mancini GMS, Hakonarson H, Cooper S, Christodoulou J. Expanding the Allelic Heterogeneity of ANO10-Associated Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia. *Neurol Genet.* 2023 Jan 23;9(1): e200051. doi: 10.1212/NXG.0000000000200051. Erratum in: *Neurol Genet.* 2023 Mar 3;9(2): e200065. PMID: 36698452; PMCID: PMC9872716.
12. Nanetti L, Sarto E, Castaldo A, Magri S, Mongelli A, Rossi Sebastiano D, Canafoglia L, Grisoli M, Malaguti C, Rivieri F, D'Amico MC, Di Bella D, Franceschetti S, Mariotti C, Taroni F. ANO10 mutational screening in recessive ataxia: genetic findings and refinement of the clinical phenotype. *J Neurol.* 2019 Feb;266(2):378–385. doi: 10.1007/s00415-018-9141-z. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515630.
13. Norata D, Alonge P, Grillo L, Calì F, Sturnio M, Lupica A, Costa V, Brighina F, Di Stefano V. Autosomal recessive spino-cerebellar ataxia type 10 (SCAR10): clinical presentation associated with c. 289delA ANO10 gene variant. *Neurol Sci.* 2024 Mar;45(3):1283–1286. doi: 10.1007/s10072-023-07104-0. Epub 2023 Oct 19. PMID: 37853290.
14. Pathak T, Trebak M. Mitochondrial Ca²⁺ signaling. *Pharmacol Ther.* 2018 Dec;192:112–123. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.07.001. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30036491; PMCID: PMC6263837.
15. Rigoli L, Caruso V, Salzano G, Lombardo F. Wolfram Syndrome 1: From Genetics to Therapy. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar 9;19(6):3225. doi: 10.3390/ijerph19063225. PMID: 35328914; PMCID: PMC8949990.
16. Rosanio FM, Di Candia F, Occhiati L, Fedi L, Malvone FP, Foschini DF, Franzese A, Mozzillo E. Wolfram Syndrome Type 2: A Systematic Review of a Not Easily Identifiable Clinical Spectrum. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jan 12;19(2):835. doi: 10.3390/ijerph19020835. PMID: 35055657; PMCID: PMC8776149.
17. Serbis A, Rallis D, Giapros V, Galli-Tsinopoulou A, Siomou E. Wolfram Syndrome 1: A Pediatrician's and Pediatric Endocrinologist's Perspective. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 12;24(4):3690. doi: 10.3390/ijms24043690. PMID: 36835101; PMCID: PMC9960967.

18. Shkembali B, Huppertz T. Calcium Absorption from Food Products: Food Matrix Effects. *Nutrients*. 2021 Dec 30;14(1):180. doi: 10.3390/nu14010180. PMID: 35011055; PMCID: PMC8746734.
19. Vahe C, Benomar K, Espiard S, Coppin L, Jannin A, Odou MF, Vantghem MC. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jan 25;12(1):19. doi: 10.1186/s13023-017-0570-z. PMID: 28122587; PMCID: PMC5264458.

2.2.12.2. Порушення обміну заліза та синтезу гему

Залізо в неорганічній, гемовій та феритиновій формі, які можуть бути присутніми у харчових продуктах, всмоктується у травному тракті за допомогою різних транспортних механізмів. Окислене тривалентне залізо (Fe^{3+}), що надходить із харчовими продуктами, за рахунок функціонування дуоденальної цитохром b редуктази 1 (cytochrome b reductase 1 – CYBRD 1) відновлюється до двовалентного заліза (Fe^{2+}) на мембранах ентероцитів дванадцятипалої кишки. Іони Fe^{2+} за допомогою переносника двовалентного металу 1 (ferrous ion membrane transport protein divalent metal transporter 1 – DMT1) транспортуються через апікальну поверхню мембрани в цитоплазму ентероцитів, де формують пул лабільного заліза. В ентероцитах іони Fe^{2+} або використовуються як кофактор цитоплазматичними ферментами; або транспортуються в мітохондрії; або, окислюючись до Fe^{3+} , зберігаються у феритині; або виводяться через базолатеральну поверхню мембрани клітини за допомогою ключового експортера заліза феропортину (solute carrier family 40 member – SLC40A1) в інтерцелюлярний простір, а далі в периферичний кровотік. Механізми абсорбції гему та феритину в травному тракті залишаються недостатньо вивченим феноменом. Обмін іонів заліза, отриманих з гему та феритину харчових продуктів, аналогічний обміну неорганічного заліза.

У крові, що циркулює, Fe^{2+} за допомогою гефестину та церулоплазміну окислюється до Fe^{3+} . У сироватці крові більшість

іонів Fe^{3+} завантажується на трансферин (transferrin – TF), який транспортує іони Fe^{3+} до еритроцитів та інших таргетних клітин. Також переносниками заліза в крові можуть бути гемопексин, гаптоглобін, ліпокалін, пов'язаний з нейтрофільною желатиназою. Іони Fe^{3+} , які не пов'язані з білками, циркулюють у периферичному руслі крові, являючи собою лабільний пул сироваткового заліза. За високої концентрації вільні іони Fe^{3+} здатні спричиняти цитотоксичну дію на клітини печінки, серця, підшлункової залози.

Перенесення іонів заліза в таргетні клітини здійснюється за допомогою різних молекулярних механізмів. Основним механізмом трансферу заліза в таргетні клітини є рецептор-опосередкований ендцитоз, при якому транспортер заліза, зв'язуючись з конкретним рецептором, індукує інтерналізацію комплексу залізо / транспортер / рецептор. Так, трансферин, що несе іон Fe^{3+} взаємодіє зі своїм рецептором TFR1 й інтерналізується в клітину. В ендосомі іон тривалентного заліза дисоціює від молекули TF і відновлюється ферридуктазою (metalloreductase STEAP3 – STEAP3) до двовалентного заліза, яке за допомогою переносника DMT1 виводиться з ендосоми до цитоплазми клітини. Трансфер заліза, депонованого у феритині, через мембрану в цитоплазму клітини здійснюється за допомогою скавенджера рецептора A5 (scavenger receptor class A member 5 – SCARA5) та рецептора Н-феритину (T cell immunoglobulin and mucin domain containing receptor – TIM2R). Перенесення заліза, пов'язаного з гемоглобіном або (Hb)-гаптоглобіном, виконується молекулою CD163; заліза, пов'язаного з гемом-гемопексином, відбувається за допомогою протеїну 1, подібного до рецептора ліпопротеїнів низької щільності (LDL receptor related protein 1 – LRP1); заліза, пов'язаного з гемом, – за допомогою гемового транспортера 2 (FLVCR choline and putative hemetransporter 2 – FLVCR2), заліза, пов'язаного з ліпокаліном 2, – за допомогою переносника сольотабних речовин 22A17 (solute carrier family 22 member 17 – SLC22A17).

Іони Fe^{2+} пула лабільного заліза цитоплазми клітини транспортуються через мембрани мітохондрій переважно SLC25A37/MFRN1 та SLC25A28/MFRN2. У гомеостазі заліза в мітохондрії також бере участь мітохондріальний шаперон фратаксин (frataxin – FXN), порушення активності якого призводять до акумуляції заліза і, як наслідок, до посилення генерації АКМ за допомогою реакції Фентона. З мітохондрій виводиться залізо за допомогою транспортного протеїну ABCB8, а гем – FLVCR1B.

Експорт елементарного заліза із клітин здійснює феропортин, гемового заліза – транспортер FLVCR1A; феритину – за допомогою феритинофагії, опосередкованої коактиватором ядерного рецептора 4 (nuclear receptor coactivator 4 – NCOA4).

У мітохондріях залізо або використовується в біогенезі Fe-S кластерів і біосинтезі гему або зберігається в мітохондріальному феритині. Необхідно підкреслити, що мітохондрії є єдиним місцем синтезу Fe-S кластерів та гему.

Залізо-сірчані кластери є невеликими неорганічними білковими кофакторами. У біогенезі Fe-S кластерів беруть участь різноманітні фактори та ферменти: фермент 2 збирання Fe-S кластера (iron-sulfur cluster assembly enzyme 2 – ISCU2); цистеїндесульфураза 1 (cysteine desulfurase – NFS1); білок 4, що містить мотив лейцин-тирозин-аргінін (LYR motif containing 4 – LYRM4); фратаксин (FXN); ферредоксини 1 і 2 (ferredoxin – FDX1, FDX2); ферредоксинредуктаза (ferredoxin reductase – FDXR); морталін HSPA9/HSP70; кошаперон мітохондріального Fe-S кластера (HscB mitochondrial iron-sulfur cluster cochaperone – HSCB); глутаредоксин 5, каркасний протеїн NFU1 Fe-S кластера (NFU1 iron-sulfur cluster scaffold – NFU1); протеїни 1 і 2 збирання Fe-S кластера (iron-sulfur cluster assembly – ISCA1, ISCA2); фактор збирання Fe-S кластера для біотинсинтазо- та аконітазоподібних мітохондріальних білків з масою 57 кДа (iron-sulfur cluster assembly factor IBA57 – IBA57); мітохондріальний кошаперон HscB (HscB mitochondrial iron-sulfur cluster cochaperone – HSCB);

протеїн 3 сімейства *bolA*; пептидазу, мітохондріального процесингу (peptidase, mitochondrial processing – PMP); білок, подібний до нуклеотид-зв'язувального протеїну (NUBP iron-sulfur cluster assembly factor, mitochondri – NUBPL).

Біогенез Fe-S кластерів ссавців включає два основні етапи: 1) збирання Fe-S кластера, що зароджується, і 2) подальше перенесення Fe-S кластера в апопротеїни (відео: <https://youtu.be/noNu4wvuRws>).

Збирання, яке зароджується, ініціюється на основному каркасному білку – ферменті мітохондріального збирання кластера Fe-S ISCU2, який утворює мультипротеїновий комплекс із NFS1, LYRM4, FXN, FDX2. Формування Fe-S кластерів починається цистеїндесульфуразою NFS1, що каталізує конверсію L-цистеїну в L-аланін з утворенням персульфідів, які згодом використовуються в біосинтезі сірковмісних біофакторів. Протеїн LYRM4 регулює активність NFS1, FXN і, ймовірно, виконує перенесення персульфідів у каркас ISCU2, а FDX2 віддає електрони для відновлення заліза. Іони заліза та персульфідів доставляються до каркасного білка ISCU2, який забезпечує утворення 2Fe-2S кластерів, які надалі за допомогою шаперонів HSC20 та HSPA9 передаються димеру GLRX5. Кластери 2Fe-2S мають два сульфідні іони та два іони заліза. Ці кластери можуть перебувати як в окисненій формі, яка характеризується наявністю двох іонів Fe^{3+} , так і у відновленій формі, що містить іон Fe^{3+} та іон Fe^{2+} . Конденсація двох 2Fe-2S кластерів формує 4Fe-4S кластери. Кластери 4Fe-4S містять чотири сульфідні іони і чотири іони заліза. Найпоширенішими внутрішньоклітинними Fe-S кластерами є 4Fe-4S кластери.

У мітохондріях синтезуються проміжні сполуки Fe-S кластерів, які транспортуються в цитоплазму за допомогою АТФ-зв'язувального протеїну внутрішньої мітохондріальної мембрани (ATP binding cassette subfamily B member 7 – ABCB7).

Кластери Fe-S є кофакторами для ферментів, таких як: НАДН: убіхіноноксидоредуктази, що бере участь у функціонуванні МДЛ, ДНК-гелікази, ДНК-полімерази, ДНК-примази, що беруть участь у транскрипції та реплікації ДНК. Дефекти біогенезу кластерів Fe-S, оскільки вони є переносниками електронів і кофакторами численних ферментів, супроводжуються порушенням різноманітних клітинних процесів (табл. 75).

Таблиця 75

**Вплив дефіциту кластерів Fe-S на активність
внутрішньоклітинних процесів**

Дефіцит кластерів Fe-S у цитоплазмі клітини	Дефіцит кластерів Fe-S у мітохондріях
Зниження активності біогенезу рибосом	Зниження рівня енергогенерації
Зниження активності транскрипції та трансляції	Зниження активності циклу трикарбонових кислот
Зниження активності гліколізу, біосинтезу жирних кислот, глутамату	Посилення генерації АКМ та рівня оксидативного стресу
Порушення пуринового обміну	Зниження активності біосинтезу гему

Гем є амфipатичною простетичною групою, що складається з тетрапіррольного кільця (протопорфірину IX) та пов'язаного з ним двовалентного заліза. Ця простетична група є кофактором численних життєво важливих протеїнів, таких як: гемоглобін, міоглобін, цитохром C, цитохром p450, каталаза, пероксидаза та інші. Канонічний шлях синтезу порфіринового кільця починається в мітохондріальному матриксі з утворення 5-амінолевулінату (5-aminolevulinate – ALA) із сукциніл-KoA та гліцину. Гліцин надходить у мітохондрії за допомогою трансмембранного переносника A38 (solute carrier family 25 member 38 – SLC25A38) або синтезується з серину за допомогою серингідроксиметилтрансферази (serine hydroxymethyltransferase 2 – SHMT2). Утворення ALA у клітинах еритроїдного ряду каталізується 5-амінолевулінасинтазою 2 (5'-aminolevulinate synthase 2 – ALAS2), а клітинах іншого типу – синтазою ALAS1. Потім ALA переноситься з мітохондрій у

цитоплазму клітини, де під впливом амінолевулінатдегідратази (aminolevulinate dehydratase – ALAD), гідроксиметилбілансинтази (hydroxymethylbilane synthase – HMBS), синтази уропорфіриногену III (uroporphyrinogen III synthase – UROS) та декарбоксилази уропорфіриногену III (uroporphyrinogen decarboxylase – UROD) перетворюється на копропорфіриноген III, який транспортується в міжмембранний простір мітохондрій за допомогою АТФ-зв'язувального протеїну В6 (ATP binding cassette subfamily B member 6 – ABCB6). У міжмембранному просторі мітохондрій копропорфіриноген III окислюється копропорфіриноген оксидазою (coproporphyrinogen oxidase – CPOX) до протопорфіриногену IX, який переноситься через внутрішню мембрану мітохондрії трансмембранним протеїном 14С (transmembrane protein 14C – TMEM14C). На внутрішній стороні внутрішньої мембрани протопорфіриноген IX окислюється протопорфіриногеноксидазою (protoporphyrinogen oxidase – PPOX) й утворює протопорфірин IX, у структуру якого IMM-асоційована ферохелатаза (ferrochelatase – FECH) вбудовує один іон Fe^{2+} . Експорт гему з мітохондрій здійснюється транспортером FLVCR1B.

2.2.12.2.1. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями обміну заліза та біогенезу Fe-S кластерів

Первинні порушення мітохондріального обміну заліза проявляються енцефалопатією, атаксією, міопатією, атрофією зорового нерва, слуховою нейропатією, вродженою сидеробластною анемією. Так, мутації генів *NFS1*, *LYRM4* викликають енцефалопатію в неонатальному періоді життя, а мутації генів *NFU1*, *BOLA3*, *IBA57*, *ISCA2*, *ISCA1*, *PMPCB* – на першому році життя хворих. Атаксія характерна для мутації генів *FXN*, *ABCB7*; міопатія – для мутації генів *FDX1*, *FDX2*; атрофія зорового нерва – для мутацій генів *FDX2*, *FDXR*, *ISCA2*, *PMPCB*, *GLRX5*; слухова нейропатія – для мутації гена *FDXR*; сидеробластна анемія – для мутації генів *SLC25A28*, *HSCB*, *HSPA9*, *GLRX5*, *ABCB7* (табл. 76).

Таблиця 76

**Коротка характеристика мітохондріальних захворювань,
зумовлених порушенням обміну заліза та біогенезу Fe-S
кластерів**

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
ПОРУШЕННЯ ТРАНСФЕРУ ЗАЛІЗА В МІТОХОНДРІЇ <i>Дефект мітоферину 2</i>		
<i>SLC25A28</i>	c.70–2A>C, c.175C>T, c.207_214del, c.276+1G>A, c.277–2A>C, c.305G>A, c.324_325del, c.349C>T, c.388G>A, c.400C>T, c.401G>A, c.457–1G>T, c.475del, c.480dup, c.669_682del, c.672delinsTT, c.792+5G>C, c.809dup, c.832C>T	Вроджена сидеробластна анемія 2 (SIDBA2), яка проявляється ретикулоцитопенічною, гіпохромною, мікроцитарною анемією. У третини хворих спостерігається затримка психомоторного розвитку, розумова відсталість, м'язова гіпотонія, черепно-лицеві дисморфії. У кістковому мозку ідентифікують наявність кільцеподібних сидеробластів
ПОРУШЕННЯ БІОГЕНЕЗУ Fe-S КЛАСТЕРА Порушення конверсії L-цистеїну в L-аланін <i>Дефект цистеїндесульфурази</i>		
<i>NFS1</i>	c.215G>A	Захворювання проявляється в неонатальному періоді життя. Відзначаються м'язова гіпотонія, респіраторний дистрес, судоми та полісистемна органна недостатність, лактатацидоз, ознаки дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та низький рівень активності комплексів II та III
<i>Дефект протеїну 4, що містить мотив LYR</i>		
<i>LYRM4</i>	c.203G>T	Комбінований дефіцит окисного фосфорилювання 19 (COXPD19). Захворювання проявляється в неонатальному періоді життя неонатальною гіпотонією, респіраторним дистресом, стридором, лактатацидозом, високим рівнем ферментів печінки, низьким рівнем активності комплексів I–IV. Надалі спостерігаються затримка психомоторного розвитку та стеатоз печінки

Продовження табл. 76

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Порушення доставлення заліза до каркасного білка ISCU Дефект фратаксину		
<i>FXN</i>	У 90 % випадків відзначається експансія від 600 до 1200 GAA повторів в інтроні 1 гена <i>FXN</i>	Атаксія Фрідрейха (Friedreich ataxia – FRDA; ORPHA:95). Атаксія Фрідрейха характеризується тріадою: атаксією, арефлексією та формуванням «стопи Фрідрейха», яка характеризується високим склепінням стопи з перерозгинанням пальців у п'ястково-фалангових суглобах і згинанням у дистальних суглобах. Перші ознаки FRDA проявляються у шкільному або підлітковому віковому періоді життя у вигляді атаксії при ходьбі (невпевненості, похитування), а потім виникають порушення координації руху верхніх кінцівок. Разом з атаксією або трохи пізніше відзначаються дизартрія, арефлексія та втрата дистальної чутливості. Ураження серця спочатку перебігає клінічно безсимптомно. Атаксія та арефлексія у 30–50 % випадків супроводжується розвитком гіпертрофічної кардіоміопатії, цукрового діабету, приглухуватості та порушень зору. При лікуванні хворих з FRDA рекомендують використовувати мітохондріальні комплекси, активатор фактору NRF2 омавелоксолон, рекомбінантний еритропоетин
Порушення відновлення сульфану до сульфіду Дефект ферредоксинів		
<i>FDX1</i>	c.1A>T	Аутосомно-рецесивна мітохондріальна міопатія
<i>FDX2</i>	c.10A>T, c.410T>C, c.431C>T	Мітохондріальна міопатія, епізодична, з атрофією зорового нерва або без неї та оборотна лейкоенцефалопатія (mitochondrial myopathy, episodic, with or without optic atrophy and reversible leukoencephalopathy – MEOAL). Захворювання характеризується прогресивним перебігом. Воно починається в період раннього дитинства з виникнення ністагму, з подальшим розвитком у першому або другому десятилітті життя, міопатії, рецидивуючих епізодів судом, міалгії, прогресуючої дистальної м'язової слабкості і найчастіше атрофії зорового нерва. МРТ-ознаки: оборотна або частково оборотна лейкоенцефалопатія. Гістологічне дослідження біоптату м'язів: недостатність SDH та COX з накопиченням заліза

Продовження табл. 76

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект ферредоксинредуктази		
FDXR	c.463C>T, c.724C>T, c.916C>T, c.979C>A, c.1115C>A, c.1156C>T, c.1174>T, c.1189G>A	Слухова нейропатія і атрофія зорового нерва (auditory neuropathy and opticatrophy – ANOA). Синдром ANOA є одним з п'ятдесяти найпоширеніших мітохондріальних захворювань. Синдром ANOA починається в перші два десятиліття життя з приглухуватості, ознак атрофії зорового нерва та лактацидозу на тлі затримки або регресії психомоторного та когнітивного розвитку, глобальної м'язової гіпотонії, пірамідних і мозочкових розладів та судомних нападів. Для лікування хворих на синдром ANOA рекомендують застосовувати коензим Q10, рибофлавін, тіамін та ліпоєву кислоту
	c.1102G>A	Синдром Лея
Порушення відшарування Fe-S кластера		
HSPA9		Див. 2.2.7.1
Дефект кошаперону мітохондріального Fe-S кластера		
HSCB	c.134C>A, c.259dup	Вроджена сидеробластна анемія 5 (SIDBA5)
Порушення дозрівання Fe-S кластера		
Дефект каркасного протеїну NFU1 Fe-S кластера		
NFU1	c.146delC, c.179T>C, c.263T>C, c.251G>A, c.295C>G, c.298G>C, c.301A>G, c.362T>C, c.398T>C, c.545G>A, c.545+5G>A, c.548C>G, c.565G>A, c.622G>T, c.629G>T, c.721G>C	Синдром множинної дисфункції мітохондрій 1 типу (multiple mitochondria dysfunctions syndrom etype 1 – MMDS1; ORPHA:401869). Перші симптоми MMDS1 з'являються в 1–9 місяців: затримка фізичного розвитку, регрес психомоторного розвитку, м'язова гіпотонія, спастичний тетрапарез та легенева гіпертензія. Біохімічний фенотип характеризується лактацидозом та гіпергліцинемією. У хворих з MMDS1 спостерігається високий рівень екскреції 2-кетоглутарової, 2-кетoadипінової, 2-гідроксиадипінової та глутарової кислот із сечею. Хворі з MMDS1 помирають до 15 місяців життя
Дефект протеїну 3 сімейства boIA		

Продовження табл. 76

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
<i>BOLA3</i>	c.123dupA, c.136C>T, c.159dupT, c.176G>A, c.200T>A, c.287A>G, c.295C>T	Синдром множинної мітохондріальної дисфункції 2 типу (MMDS2; ORPHA:401874). Захворювання маніфестує переважно на першому році життя. Клінічно MMDS2 характеризується тяжкою енцефалопатією з респіраторним дистресом, затримкою та регресом психомоторного розвитку, судомними нападами та дилатаційною кардіоміопатією. MMDS2 супроводжується лактацидозом та гіпергліциемією
Дефект фактору збирання Fe-S кластера		
<i>IBA57</i>	c.22C>T, c.87insGCCCCAAGGTGC, c.189delC, c.286T>C, c.335T>C, c.436C>T, c.580 A>G, c.678A>G, c.941A>C	Синдром множинної мітохондріальної дисфункції типу 3 (MMDS3; ORPHA:363424). Мітохондріальне захворювання, яке зазвичай починається в ранньому періоді дитинства і характеризується: мікроцефалією, вираженим порушенням психомоторного розвитку з прогресуючою спастичністю, що призводить до квадрипарезу, респіраторними порушеннями, лактацидозом та гіпергліциемією. У більшості випадків MMDS3 завершується раннім летальним виходом, одна третина хворих доживає до п'ятирічного віку
Дефект протеїну 2 збирання Fe-S кластера		
<i>ISCA2</i>	c.5C>A, c.154C>T, c.229G>A, c.295delT, c.355G>A	Синдром множинної мітохондріальної дисфункції типу 4 (MMDS4; ORPHA:457406). Синдром MMDS4 проявляється на першому році життя тяжкою регресією психомоторних навичок, спастичністю й атрофію зорового нерва
Дефект протеїну 1 збирання Fe-S кластера		
<i>ISCA1</i>	c.29T>G, c.259G>A, c.302A>G	Синдром множинної мітохондріальної дисфункції типу 5 (MMDS5; ORPHA:569274). У хворих відзначається тяжка неонатальна енцефалопатія з лактацидозом, яка завершується раннім летальним виходом
Дефект бета-субодиниці пептидази, мітохондріального процесингу		
<i>PMPCB</i>		Див. 2.2.6.1

Закінчення табл. 76

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Порушення перенесення зрілого Fe-S кластера до білка внутрішньої мембрани Дефект глутаредоксину 5		
GLRX5	с.200G>A, с.294A>G, с.383T>A	Вроджена сидеробластна анемія 3 (SIDBA3) або несиндромальна аутосомно-рецесивна піридоксин-резистентна сидеробластна анемія
	с.151_153delAAG	Невропатія зі спастичною параплегією та атрофією зорового нерва (spastic paraplegia optic atrophy neuropathy – SPOAN; ORPHA:320406). Перші ознаки захворювання спостерігаються в дошкільному періоді життя. У всіх хворих спостерігаються порушення ходи за збереження когнітивних здібностей. Поступово прогресує спастичний парепарез. Також у хворих з мутацією с.443T>C гена GLRX5 відзначається атрофія зорового нерва, судоми, моторна / сенсорно-моторна аксональна нейропатія. Характерний помірно підвищений рівень гліцину в сироватці крові
Порушення експорту Fe-S кластера з мітохондрії		
Дефект транспортера Fe-S кластерів ABCB7		
ABCB7	с.3321G>A	Сидеробластна анемія та спіноцеребелярна атаксія (anemia sideroblastic and spinocerebellar ataxia – ASAT)

Особливості терапії

При лікуванні хворих на первинні порушення обміну заліза в мітохондріях рекомендується призначення мітохондріальних комплексів. При сидеробластній анемії рекомендуються переливання крові, а хворим з вторинним перевантаженням залізом призначаються хелатори заліза (дефероксамін, деферасірокс, деферипрон).

2.2.12.2.2. Клінічна характеристика захворювань, пов'язаних з порушеннями синтезу гему

Захворювання, зумовлені порушеннями синтезу гему, проявляються сидеробластною анемією, порфіріями та дисхроматозом.

Природжена сидеробластна анемія асоційована з мутаціями генів *SLC25A38*, *ALAS2*; порфірія – з мутаціями генів *ALAD*, *HMBS*, *UROS*, *UROD*, *CPOX*, *PPOX*, *FECH*; а дисхроматоз – з мутаціями гена *ABCB6*.

Розрізняють печінкові та еритропоетичні порфірії, кожна з яких може супроводжуватися високою фоточутливістю шкірних покривів. Порфірії проявляються епізодами різкого погіршення стану здоров'я після дії провокаційного фактора. При печінковій порфірії розвивається гостра печінкова недостатність. У хворих виникають: біль у животі (85–95 %), блювання (43–88 %), запор (48–84 %), занепокоєння; судоми, м'язова слабкість (42–60 %), психічні розлади (40–58 %), артеріальна гіпертензія (36–54 %), тахікардія (28–80 %); судоми (10–20 %), лихоманка (9–37 %), також можлива зупинка дихання (5–12 %). Еритропоетична протопорфірія супроводжується лабораторними ознаками гемолізу і часто клінічною симптоматикою гемолітичної анемії. У хворих з хронічним перебігом еритропоетичної протопорфірії відзначаються анізоцитоз, пойкилоцитоз, поліхромазія, ретикулоцитоз, збільшення ядровмісних еритроцитів, підвищення рівня вільного заліза, некон'югованого білірубіну в сироватці крові, підвищення рівня вмісту уробіліногену в калі. Підвищена фоточутливість шкіри та слизових оболонок зазвичай проявляється вже в ранньому періоді дитинства. Навіть незначна сонячна інсоляція шкірних покривів викликає утворення булл та везикул, які містять серозну рідину та мають схильність до розривів. Сонячне опромінення рогівки очних яблук може призвести до її рубцювання та сліпоті.

Печінкові порфірії з нейровісцеральними проявами пов'язані з мутаціями генів *ALAD*, *HMBS*; печінкові порфірії з нейровісцеральними проявами та світлочутливістю шкіри – з мутаціями генів *CPOX*, *PPOX*; еритропоетичні порфірії з гемолітичною анемією та світлочутливістю шкіри – з мутаціями генів *UROS*, *UROD*; еритропоетичні порфірії виключно зі світлочутливістю – з мутаціями гена *FECH* (табл. 77).

Таблиця 77

Коротка характеристика мітохондріальних захворювань, зумовлених порушенням синтезу гему

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект переносника гліцину		
SLC25A38		Захворювання, пов'язані з порушеннями обміну заліза
Дефект амінолевулінатсинтази 2		
ALAS2	c.329_332del, c.462G>A, c.606G>A, c.611G>A, c.902T>C, c.1016C>T, c.1123G>T, c.1218G>T, c.1231C>T, c.1354C>T, c.1355G>A, c.1412G>A, c.1499A>G, c.1554G>T	X-зчеплена сидеробластна анемія і X-зчеплена сидеробластна анемія з мозочковою атаксією
Дефект амінолевулінатдегідратази		
ALAD	c.265G>A, c.394 T>C	Амінолевулінатдегідратазна порфірія (ALA dehydratase porphyria – ADP; ORPHA:100924) являє собою найрідкіснішу аутосомно-рецесивну форму спадкової порфірії. Показано, що у хворих на ADP свинець може провокувати атаку печінкової порфірії з нейровісцеральними проявами. Для ADP патогномонічний високий рівень екскреції ALA із сечею
Дефект гідроксиметилбіансинтази		
HMBSS	c.76 C >T, c.287 C >T, c.279–280 insAT, c.345–2 A >C, c.445 C >T, c.887 delC (понад 500 різних варіантів)	Гостра порфірія, що інтермітує (acute intermittent porphyria – AIP; ORPHA:79276) являє собою аутосомно-домінантну печінкову порфірію з нейровісцеральними проявами. Маніфестація захворювання спостерігається, як правило, після статевого дозрівання, у віці від 15 до 40 років. Приступи провокуються недоїданням, фізичним та розумовим навантаженням, інфекційними захворюваннями та у жінок гормональними факторами, пов'язаними з менструальним циклом або з прийманням

Продовження табл. 77

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
		лікарських препаратів. Найтипoviшими ознаками нападу є сильний абдомiнальний біль, нудота, блювання, порушення перистальтики кишківника, м'язові болі, тахікардія та різноманітні неврологічні і психічні розлади. Гострий напад може завершитися раптовою смертю через серцеву недостатність. Довгостроковими ускладненнями AIP є первинний рак печінки, артеріальна гіпертензія та ниркова недостатність. Для AIP характерний високий рівень екскреції ALA та порфобіліногену із сечею, який у 10–20 разів перевищує значення верхньої межі норми
		Дефект синтезу уропорфіриногену III Вроджена еритропоетична порфірія (congenital erythropoietic porphyria – CEP; ORPHA:79277) є аутосомно-рецесивним захворюванням, яке характеризується гемолітичною анемією та світлочутливістю. Вроджена еритропоетична порфірія характеризується широкою варіабельністю клінічної симптоматики: від неімунної водянки плода внутрішньоутробно до легкого ураження шкіри з пізньою маніфестацією. Однією з найраніших ознак CEP є червонувата сеча, яка світиться у променях лампи Вуда. У більшості хворих світлочутливість розвивається в ранньому періоді дитинства. Підвищена світлочутливість супроводжується розвитком бульозних та везикулярних елементів ураження шкіри, які швидко інфікуються. Рецидиви ураження шкіри можуть призвести до утворення рубців, а також деформації повк, носа, вухних раковин та втрати пальців. У хворих часто спостерігається еритропонтія. Хронічна трансфузійнозалежна гемолітична анемія часто трапляється і призводить до гіперплазії кісткового мозку, що ще більше посилює активність синтезу порфіринів. Патогномонічний високий рівень екскреції уропорфірину I та копропорфірину I з сечею
UROS	с.140C>T, с.172G>A, с.197C>T, с.217T>C, с.244G>T, с.331G>A, с.598A>T З 50 патогенних мутацій найпоширенішою є міссенс-мутація с.217C>T	

Продовження табл. 77

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
	Дефект декарбоксилази уропорфіриногену III	
<i>UROD</i>	с.62G>C, с.96delC, с.121–122insCGGC, с.126C>G, с.653A>G, с.687C>A, с.767T>G, с.842G>A, с.842G>A, с.929–932delTTGTA, с.952G>A, с.983–984delTT, с.1007A>G, с.1045C>G	Пізня шкірна порфірія (porphyria cutanea tarda – PCT; ORPHA:101330), аутосомно-домінантна форма. Провокаційними факторами вважають: алкоголь, куріння, естрогени, гепатит С, ВІЛ. Відмінною особливістю PCT є відстрочення реакції шкіри на сонячні інсоляції, у зв'язку з чим хворі не пов'язують появу бульозно-везикулярних висипів із дією сонячного світла. Рубці, що виникають, можуть призвести до утворення контрактур, які імітують симптоми склеродермії. У хворих жіночої статі спостерігається гіпертрихоз навколо шік, в зоні скронь та передпліч. Гіпертрихоз може бути єдиним клінічним проявом PTT. Патогномонічний високий рівень екскреції 7-С порфірину, уропорфірину, копропорфірину з сечею та ізокопропорфірину, протопорфірину з калом
Дефект АТФ-зв'язувального протеїну B6		
<i>ABCB6</i>	с.459delC, с.1663C>A с.826G>T, с.1361T>C, с.21168G>A	Спадковий аутосомно-домінантний універсальний дисхроматоз. Клінічно характеризується появою різного розміру, неправильної форми гіпо- та гіперпігментованих плям на шкірі дітей у ранньому періоді дитинства Ізольована сімейна псевдогіперкаліємія
Дефект копропорфіриногеноксидази		
<i>CPOX</i>	с.364G>T, с.485A>C, с.601G>A, с.877G>A, с.991C>T, с.1201C>T, с.1277G>A, с.1339C>T	Спадкова копропорфірія (hereditary coproporphyria – HCP; ORPHA:79273). Захворювання перебігає у вигляді печінкової порфірії. Перебіг HCP з нейро-вісцеральними проявами вважають гострим, зі світлочутливістю – хронічним. Провокаційними факторами є недоїдання і приймання протестерону та оральних контрацептивів (у жінок). Характерна висока екскреція амінолевулінової кислоти, порфобіліногену, копропорфірину з сечею

Закінчення табл. 77

Причинно-значущий ген	Мутації	Коротка клінічна характеристика синдрому
Дефект протопорфіриногеноксидази		
<i>PPOX</i>	c.175C>T	Варієгатна порфірія (variegate porphyrria – VP; ORPHA:79473). Захворювання перебігає у вигляді печінкової порфірії як з нейровісцеральними проявами, так і з ізольованими ураженнями шкіри. Характерна висока екскреція амінолевулінової кислоти, порфобіліногену з сечею та копропорфірину III, протопорфірину з калом
Дефект ферохелатази		
<i>FECX</i>	IVS3–48C	Еритропоетична протопорфірія (erythropoietic protoporphyria – EPP; autosomal erythropoietic protoporphyria; ORPHA:79278 / X-linked erythropoietic protoporphyria; ORPHA:443197), захворювання проявляється шкірними симптомами негнійної болісної світлочутливості. Першими симптомами є відчуття поколювання та печіння шкіри на відкритих ділянках тіла, при тривалій інсоляції виникає еритема та набряк, можливі петехії. Були та везикули виникають дуже рідко. Поступово відбувається потовщення шкіри, але, на відміну від інших форм порфірії, не спостерігається гіпертрихозу або гіперпігментації. У деяких хворих з EPP проявляються фотооніхолізис та поперечний лейконіхоліз

Порфірії, асоційовані з первинним дефіцитом функціональної активності цитоплазматичних ферментів, що беруть участь у синтезі гему, не є мітохондріальними захворюваннями.

Особливості терапії

Хворим з порфіріями рекомендується уникати впливу провокаційних факторів. Особам з фотодерматозом необхідно виключити пряму дію сонячного світла, використовуючи сонцезахисний одяг, сонцезахисні окуляри, віконні фільтри в автомобілі та будинку.

При амінолевулінатдегідратазній порфірії кращим варіантом профілактики та лікування гострих нападів вважається підшкірне введення гівосирану, який являє собою малу інтерферуючу РНК (siRNA), націлену на амінолевулінатсинтазу 1.

Хворим на гостру інтермітуючу порфірію під час загострення захворювання рекомендується проведення внутрішньовенного введення препаратів гему (геміну або аргінату гему).

Препаратами вибору при лікуванні хворих на спадкову копропорфірію вважають гівосиран та гематин.

Хворим з уродженою еритропоетичною порфірією, яка перебігає з вираженою гемолітичною анемією, може знадобитися як переливання еритроцитарної маси для пригнічення гемопоезу та зниження вироблення кістковим мозком фототоксичних порфіринів, так і трансплантація кісткового мозку або гемопоетичних стовбурових клітин.

Основними методами лікування пізньої шкірної форми порфірії вважають кровопускання та призначення гідроксихлорохіну.

При еритропоетичній протопорфірії рекомендують застосування аналога α -меланоцитстимулюючого гормону – афамеланотиду.

Рекомендована література

1. Abbasi U, Abbina S, Gill A, Takuechi LE, Kizhakkedathu JN. Role of Iron in the Molecular Pathogenesis of Diseases and Therapeutic

- Opportunities. *ACS Chem Biol*. 2021 Jun 18;16(6):945–972. doi: 10.1021/acschembio.1c00122. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34102834.
2. Ahmed jan N, Masood S. Erythropoietic Protoporphyria. 2023 Feb 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 33085288.
 3. Aldokhayel S, Nouf A, Khalid A, Faisal A, Maram A, Ahmed A, Fahad A. A novel mutation in ABCB6 associated with dyschromatosis universalis hereditaria in a Saudi family. *JAAD Case Rep*. 2021 Nov 25;19:97–99. doi: 10.1016/j.jdc.2021.11.017. PMID: 35024399; PMCID: PMC8727889.
 4. Alfadhel M, Nashabat M, Abu Ali Q, Hundallah K. Mitochondrial iron-sulfur cluster biogenesis from molecular understanding to clinical disease. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017 Jan;22(1):4–13. doi: 10.17712/nsj.2017.1.20160542. PMID: 28064324; PMCID: PMC5726836.
 5. Balwani M. Erythropoietic Protoporphyria and X-Linked Protoporphyria: pathophysiology, genetics, clinical manifestations, and management. *Mol Genet Metab*. 2019 Nov;128(3):298–303. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.020. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30704898; PMCID: PMC6656624.
 6. Bustad HJ, Kallio JP, Vorland M, Fiorentino V, Sandberg S, Schmitt C, Aarsand AK, Martinez A. Acute Intermittent Porphyria: An Overview of Therapy Developments and Future Perspectives Focusing on Stabilisation of HMBS and Proteostasis Regulators. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 12;22(2):675. doi: 10.3390/ijms22020675. PMID: 33445488; PMCID: PMC7827610.
 7. Dickey AK, Leaf RK, Balwani M. Update on the Porphyrias. *Annu Rev Med*. 2024 Jan 29;75:321–335. doi: 10.1146/annurev-med-042921-123602. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37540847.
 8. Duan G, Li J, Duan Y, Zheng C, Guo Q, Li F, Zheng J, Yu J, Zhang P, Wan M, Long C. Mitochondrial Iron Metabolism: The Crucial Actors in Diseases. *Molecules*. 2022 Dec 21;28(1):29. doi: 10.3390/molecules28010029. PMID: 36615225; PMCID: PMC9822237.
 9. Erwin A, Balwani M, Desnick RJ; Porphyrias Consortium of the NIH-Sponsored Rare Diseases Clinical Research Network. Congenital Erythropoietic Porphyria. 2013 Sep 12 [updated 2021 Apr 15]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 24027798.

10. Galy B, Conrad M, Muckenthaler M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024 Feb;25(2):133–155. doi: 10.1038/s41580-023-00648-1. Epub 2023 Oct 2. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024 Aug;25(8):671. doi: 10.1038/s41580-024-00760-w. PMID: 37783783.
11. Gao J, Zhou Q, Wu D, Chen L. Mitochondrial iron metabolism and its role in diseases. *Clin Chim Acta.* 2021 Feb;513:6–12. doi: 10.1016/j.cca.2020.12.005. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33309797.
12. Gurgel-Giannetti J, Lynch DS, Paiva ARB, Lucato LT, Yamamoto G, Thomsen C, Basu S, Freua F, Giannetti AV, de Assis BDR, Ribeiro MDO, Barcelos I, Sayão Souza K, Monti F, Melo US, Amorim S, Silva LGL, Macedo-Souza LI, Vianna-Morgante AM, Hirano M, Van der Knaap MS, Lill R, Vainzof M, Oldfors A, Houlden H, Kok F. A novel complex neurological phenotype due to a homozygous mutation in FDX2. *Brain.* 2018 Aug 1;141(8):2289–2298. doi: 10.1093/brain/awy172. PMID: 30010796; PMCID: PMC6061701.
13. Heeney MM, Berhe S, Campagna DR, Oved JH, Kurre P, Shaw PJ, Teo J, Shanap MA, Hassab HM, Glader BE, Shah S, Yoshimi A, Ameri A, Antin JH, Boudreaux J, Briones M, Dickerson KE, Fernandez CV, Farah R, Hasle H, Keel SB, Olson TS, Powers JM, Rose MJ, Shimamura A, Bottomley SS, Fleming MD. SLC25A38 congenital sideroblastic anemia: Phenotypes and genotypes of 31 individuals from 24 families, including 11 novel mutations, and a review of the literature. *Hum Mutat.* 2021 Nov;42(11):1367–1383. doi: 10.1002/humu.24267. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34298585; PMCID: PMC8511274.
14. Heeney MM, Berhe S, Campagna DR, Oved JH, Kurre P, Shaw PJ, Teo J, Shanap MA, Hassab HM, Glader BE, Shah S, Yoshimi A, Ameri A, Antin JH, Boudreaux J, Briones M, Dickerson KE, Fernandez CV, Farah R, Hasle H, Keel SB, Olson TS, Powers JM, Rose MJ, Shimamura A, Bottomley SS, Fleming MD. SLC25A38 congenital sideroblastic anemia: Phenotypes and genotypes of 31 individuals from 24 families, including 11 novel mutations, and a review of the literature. *Hum Mutat.* 2021 Nov;42(11):1367–1383. doi: 10.1002/humu.24267. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34298585; PMCID: PMC8511274.
15. Hider RC, Kong X. Iron: effect of overload and deficiency. *Met Ions Life Sci.* 2013;13:229–94. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_8. PMID: 24470094.

16. Jaffe EK. Porphobilinogen synthase: An equilibrium of different assemblies in human health. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2020;169:85–104. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.11.003. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31952692; PMCID: PMC7423025.
17. Kothadia JP, LaFreniere K, Shah JM. Acute Hepatic Porphyria. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30725863.
18. Kropp PA, Rogers P, Kelly SE, McWhirter R, Goff WD, Levitan IM, Miller DM, Golden A. Patient-specific variants of NFU1/NFU-1 disrupt cholinergic signaling in a model of multiple mitochondrial dysfunctions syndrome 1. *Dis Model Mech.* 2023 Feb 1;16(2): dmm049594. doi: 10.1242/dmm.049594. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36645076; PMCID: PMC9922734.
19. Lebigot E, Schiff M, Golinelli-Cohen MP. A Review of Multiple Mitochondrial Dysfunction Syndromes, Syndromes Associated with Defective Fe-S Protein Maturation. *Biomedicines.* 2021 Aug 10;9(8):989. doi: 10.3390/biomedicines9080989. PMID: 34440194; PMCID: PMC8393393.
20. Lill R, Freibert SA. Mechanisms of Mitochondrial Iron-Sulfur Protein Biogenesis. *Annu Rev Biochem.* 2020 Jun 20;89:471–499. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-111540. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31935115.
21. Lim SC, Friemel M, Marum JE, Tucker EJ, Bruno DL, Riley LG, Christodoulou J, Kirk EP, Boneh A, DeGennaro CM, Springer M, Mootha VK, Rouault TA, Leimkühler S, Thorburn DR, Compton AG. Mutations in LYRM4, encoding iron-sulfur cluster biogenesis factor ISD11, cause deficiency of multiple respiratory chain complexes. *Hum Mol Genet.* 2013 Nov 15;22(22):4460–73. doi: 10.1093/hmg/ddt295. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23814038; PMCID: PMC3888131.
22. Maio N, Rouault TA. Mammalian iron sulfur cluster biogenesis and human diseases. *IUBMB Life.* 2022 Jul;74(7):705–714. doi: 10.1002/iub.2597. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35098635; PMCID: PMC9247042.
23. Masnada S, Previtali R, Erba P, Beretta E, Camporesi A, Chiapparini L, Doneda C, Iascone M, Sartorio MUA, Spaccini L, Veggiotti P, Osio M, Tonduti D, Moroni I. FDXR-associated disease: a challenging differential diagnosis with inflammatory peripheral neuropathy. *Neurol*

- Sci. 2023 Sep;44(9):3037–3043. doi: 10.1007/s10072-023-06790-0. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37046037; PMCID: PMC10096094.
24. Paul A, Drecourt A, Petit F, Deguine DD, Vasnier C, Oufadem M, Masson C, Bonnet C, Masmoudi S, Mosnier I, Mahieu L, Bouccara D, Kaplan J, Challe G, Domange C, Mochel F, Sterkers O, Gerber S, Nitschke P, Bole-Feysot C, Jonard L, Gherbi S, Mercati O, Ben Aissa I, Lyonnet S, Rötig A, Delahodde A, Marlin S. FDXR Mutations Cause Sensorial Neuropathies and Expand the Spectrum of Mitochondrial Fe-S-Synthesis Diseases. *Am J Hum Genet.* 2017 Oct 5;101(4):630–637. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.09.007. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28965846; PMCID: PMC5630197.
 25. Phillips JD. Heme biosynthesis and the porphyrias. *Mol Genet Metab.* 2019 Nov;128(3):164–177. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.04.008. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31326287; PMCID: PMC7252266.
 26. Sági-Kazár M, Solymosi K, Solti Á. Iron in leaves: chemical forms, signalling, and in-cell distribution. *J Exp Bot.* 2022 Mar 15;73(6):1717–1734. doi: 10.1093/jxb/erac030. PMID: 35104334; PMCID: PMC9486929.
 27. Shah A, Bhatt H. Cutanea Tarda Porphyria. 2023 Apr 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 33085356.
 28. Singal AK. Porphyria cutanea tarda: Recent update. *Mol Genet Metab.* 2019 Nov;128(3):271–281. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.004. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30683557.
 29. Slone JD, Yang L, Peng Y, Queme LF, Harris B, Rizzo SJS, Green T, Ryan JL, Jankowski MP, Reinholdt LG, Huang T. Integrated analysis of the molecular pathogenesis of FDXR-associated disease. *Cell Death Dis.* 2020 Jun 4;11(6):423. doi: 10.1038/s41419-020-2637-3. PMID: 32499495; PMCID: PMC7272433.
 30. Stenton SL, Piekutowska-Abramczuk D, Kulterer L, Kopajtich R, Claeys KG, Ciara E, Eisen J, Płoski R, Pronicka E, Malczyk K, Wagner M, Wortmann SB, Prokisch H. Expanding the clinical and genetic spectrum of FDXR deficiency by functional validation of variants of uncertain significance. *Hum Mutat.* 2021 Mar;42(3):310–319. doi: 10.1002/humu.24160. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33348459.

31. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):365–381.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.050. Epub 2019 May 11. PMID: 31085196.
32. Torraco A, Stehling O, Stümpfig C, Rösser R, De Rasmo D, Fiermonte G, Verrigni D, Rizza T, Voza A, Di Nottia M, Diodato D, Martinelli D, Piemonte F, Dionisi-Vici C, Bertini E, Lill R, Carozzo R. ISCA1 mutation in a patient with infantile-onset leukodystrophy causes defects in mitochondrial [4Fe-4S] proteins. *Hum Mol Genet*. 2018 Aug 1;27(15):2739–2754. doi: 10.1093/hmg/ddy183. PMID: 29767723.
33. Vögtle FN, Brändl B, Larson A, Pendziwiat M, Friederich MW, White SM, Basinger A, Kücükköse C, Muhle H, Jähn JA, Keminer O, Helbig KL, Delto CF, Myketin L, Mossmann D, Burger N, Miyake N, Burnett A, van Baalen A, Lovell MA, Matsumoto N, Walsh M, Yu HC, Shinde DN, Stephani U, Van Hove JLK, Müller FJ, Helbig I. Mutations in PMPCB Encoding the Catalytic Subunit of the Mitochondrial Presequence Protease Cause Neurodegeneration in Early Childhood. *Am J Hum Genet*. 2018 Apr 5;102(4):557–573. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.02.014. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29576218; PMCID: PMC5985287.
34. Wang B, Bissell DM. Hereditary Coproporphyria. 2012 Dec 13 [updated 2022 May 19]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 23236641.
35. Wang Y, Wu Y, Li T, Wang X, Zhu C. Iron Metabolism and Brain Development in Premature Infants. *Front Physiol*. 2019 Apr 25;10:463. doi: 10.3389/fphys.2019.00463. PMID: 31105583; PMCID: PMC6494966.
36. Yien YY, Perfetto M. Regulation of Heme Synthesis by Mitochondrial Homeostasis Proteins. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Jun 27;10:895521. doi: 10.3389/fcell.2022.895521. PMID: 35832791; PMCID: PMC9272004.
37. Zhang W, Xu L, Zhao H, Li K. Mammalian mitochondrial iron-sulfur cluster biogenesis and transfer and related human diseases. *Biophys Rep*. 2021 Apr 30;7(2):127–141. doi: 10.52601/bpr.2021.200038. PMID: 37288145; PMCID: PMC10235907.

РОЗДІЛ 3. ДІАГНОСТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Класичний алгоритм постановки діагнозу мітохондріального захворювання складається з таких послідовних етапів: аналізу анамнезу та спадковості; клінічної діагностики; ідентифікації мітохондріальної дисфункції на основі біохімічних та гістохімічних досліджень біологічних рідин та тканин; визначення причинно-значущого генетичного дефекту. Встановлення остаточного діагнозу конкретного мітохондріального захворювання є складним методологічним завданням, об'єктивна причина складності якого полягає в неоднозначності інтерпретації результатів біохімічних досліджень та наявності іноді прямо протилежних асоціацій фенотипу з генотипом хворого. Зокрема, продемонстровано, що одна і та ж мутація гена може виявлятися абсолютно різними клінічними симптомами, а один певний нозологічний синдром може бути викликаний мутаціями різних генів. Наприклад, фенотипові прояви мутації гена *MT-TL1* можуть варіювати від фатальної інфантильної кардіоміопатії до синдромів CPEO, MELAS, Кернса–Сейра, тоді як розвиток синдрому Лея може бути спричинений мутаціями більш ніж 95 генів.

3.1. КЛІНІЧНА ДІАГНОСТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Першим діагностичним етапом ПМЦ є вивчення анамнезу, побудова генеалогічного дерева та виділення клінічних ознак, що

мають високий ступінь асоціації з первинною мітохондріальною дисфункцією.

Первинні мітохондріальні захворювання у своїй більшості клінічно проявляються мультисистемними ознаками ураження найбільш енергозалежних органів і систем: центральної та периферичної нервової системи, м'язової тканини, респіраторного тракту, серцево-судинної, травної систем, нирок, ендокринної системи, шкірних покривів, органів зору та слуху, гемопоезу. Частота ураження того чи іншого органу у хворих з ПМЦ прямо пропорційно залежить від рівня енергообміну тканин, чим вищий рівень енергозалежності, тим частіше зустрічається патологія цього органу та системи (табл. 78).

Таблиця 78

Частота зустрічальності уражень різних органів і систем організму при первинних мітохондріальних порушеннях у дітей і дорослих [Klopstock T. та співавт., 2021, з доповненнями]

Органи та системи	Фенотипові прояви	Діти (%)	Дорослі (%)
Нервова система	Енцефалопатії, затримка та регрес психомоторного розвитку, розумова відсталість, деменція, епілепсія, інсультподібні епізоди, рухові порушення, мігрень, рухова та сенсорна полінейропатія	79,4	52,1
М'язова система	Міопатії	53,6	43,8
Серцево-судинна система	Кардіоміопатії, аритмії	24,2	13,2
Система травного тракту	Блювота, діарея, порушення моторної функції, гепатопатія, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози	17,8	2,9
Респіраторна система	Артеріальна легенева гіпертензія	10,6	2,5
Сечостатева система	Ниркові тубулопатії, стероїдрезистентний нефротичний синдром	7,0	2,1
Ендокринна система	Низькорослість, гіпофізарна дисфункція, цукровий діабет, гіпотиреоз, гіпаратиреоз, гіпогонадизм, гіпокортицизм	4,3	11,6

Закінчення табл. 78

Органи та системи	Фенотипові прояви	Діти (%)	Дорослі (%)
Шкіра та її придатки	Фотодерматоз, іхтіоз, склеродермія, дисхромія, ліпоматоз, аплазія, алопеція, гіпертрихоз, порушення структури волосся та злоякісні захворювання шкіри	1,5	0,5
Органи зору	Катаракта, пігментний ретиніт, атрофія зорового нерва	23,8	62,0
Органи слуху	Нейросенсорна приглухуватість, шум у вухах	10,5	18,6
Система гемопоезу	Анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія	9,1	0,3
Імунна система	Дисфункція імунної системи	1,5	0,5
Порушення фізичного розвитку	Затримка фізичного розвитку, ожиріння	21,3	4,9

Перші ознаки ПМЦ можуть проявитися в різні вікові періоди життя, при цьому чим раніше відзначається маніфестація мультисистемних проявів, тим важчим є перебіг захворювання і тим негативніший його прогноз. Рання маніфестація клінічних ознак характерна для синдромів виснаження мтДНК (MTDPS), Лея, Пірсона, Сенгерса, Кернса–Сейра (KSS), нейропатії, атаксії та пігментного ретиніту (NARP), Альперса–Гуттенлохера (AHS). Тоді як синдроми зовнішньої офтальмоплегії, яка прогресує (PEO), спадкової оптичної нейропатії Лебера (LHON), мітохондріальної енцефаломіопатії, лактатацидозу та інсультоподібних епізодів (MELAS), міоклонічної епілепсії з рваними червоними волокнами (MERRF), мітохондріальної нейрогастроенцефалопатії (MNGIE) переважно починаються в підлітковому чи дорослому періоді життя (рис. 102).

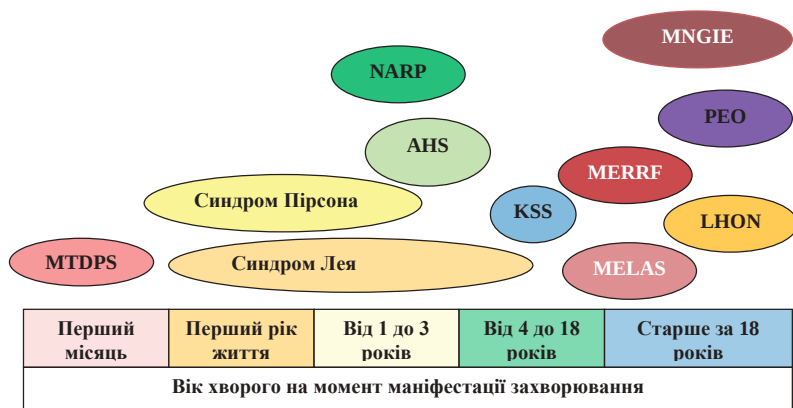


Рис. 102. Вік хворих на момент маніфестації деяких мітохондріальних захворювань [Rahman S., 2020, модифікація]

3.1.1. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ ТА ІНШІ МІТОХОНДРІАЛЬНІ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Симптоми ураження нервової системи є найпоширенішими ознаками ПМЦ. Характерними клінічними особливостями уражень нервової системи, асоційованими з первинним порушенням функціональної активності мітохондрій, є: мультисистемність ураження та/або прогредієнтність перебігу патологічного процесу. На думку Joyeeta Rahman, мітохондріальні енцефалопатії можуть бути представлені трьома великими нозологічними групами: 1) захворюваннями з фенотипом синдрому Лея, 2) мітохондріальними епілепсіями та 3) мітохондріальними лейкоенцефалопатіями.

Первинні мітохондріальні цитопатії, фенотипово подібні до синдрому Лея, характеризуються раннім початком, глобальним зниженням активності головного мозку, яскраво вираженим прогредієнтним перебігом. Патогномонічною особливістю синдрому Лея вважають ураження базальних гангліїв головного мозку.

Епілепсія є поширеним синдромом серед хворих на ПМЦ. Судомні напади асоційовані з мутаціями більш ніж 140 різних генів та є патогномонічним симптомом для 40–60 % ПМЦ. У

хворих з ПМЦ найчастіше трапляються міоклонічні, фокальні моторні напади з вторинною генералізацією, парціальна епілепсія, генералізовані тоніко-клонічні напади. При ПМЦ епілепсія, як правило, має рефрактерний до протисудомної терапії характер. У структурі розповсюдженості ПМЦ, що супроводжуються епілепсією, перше місце посідають хвороби, зумовлені порушеннями мтДНК та мутаціями гена *POLG*. Епілепсія, яка маніфестує в періоді дитячого віку, – ключова клінічна ознака синдромів Лея, AHS, дефіциту комплексу піруватдегідрогенази, а прояв судомних нападів у дорослому періоді життя характерний для синдромів MELAS, MERRF або *POLG*-пов'язаних захворювань.

Групу мітохондріальних лейкоенцефалопатій переважно складають синдроми, зумовлені порушеннями функціонування комплексів I і II МДЛ, дефектами біосинтезу залізо-сірчаного кластера та обміну ліпоєвої кислоти.

Спектр клінічних проявів уражень нервової системи варіює від глобального зниження активності нервової системи із затримкою та регресією психомоторного та когнітивного розвитку до інсультоподібних епізодів, судомних нападів, рухових (атаксії, дистонії, хореї, тремору), поведінкових розладів та нейропатій.

Інсультоподібні епізоди є кардинальною клінічною ознакою синдрому MELAS і можуть спостерігатися при синдромах MERRF, Лея, KSS. Фенотипово інсультоподібний епізод імітує ішемічний або геморагічний інсульт, виявляючись порушенням свідомості, гіпертермією, ознаками осередкового ураження центральної нервової системи (геміпарезом, геміплегією, дисфагією або геміанопсією), і часто поєднується з епілептичними нападами, атаксією. В основі інсультоподібних епізодів лежить ураження головного мозку несудинного генезу, переважно локалізоване в тім'яно-скронево-потиличній ділянці.

Мозочкова атаксія є одним із синдромів рухових розладів, які також часто зустрічаються при ПМЦ. Першими проявами мозочкової атаксії є порушення ходи, двоїння в очах при швидкому повороті голови, скандована, невиразна мова, порушення

дрібної моторики рук. Мозочкова атаксія в поєднанні з сенсорною нейропатією характерна для аутосомно-рецесивної атаксії Фрідрейха, яка може маніфестувати з періоду дитячого віку до третього десятиліття життя. Мозочкова атаксія в поєднанні з сенсомоторною аксональною нейропатією патогномічною для синдрому сенсорної атаксичної нейропатії, дизартрії та офтальмопарезу (sensory ataxia neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia – SANDO), який проявляється у людей переважно після двадцятирічного віку.

Когнітивні, поведінкові та рухові порушення, що прогресують, характерні для мітохондріальних нейродегенеративних захворювань – атаксії Фрідрейха та хвороби Шарко–Марі–Тута.

Класичними клінічними проявами мітохондріальних нейропатій є слабкість проксимальних м'язів та порушення чутливості. Мутації генів *MT-ATP6*, *GDAP1*, *MFN2*, *MPV17*, *MTRF*, *PDH*, *POLG*, *SCO2*, *SURF1*, *SURF1* високо асоційовані з розвитком нейропатій. Сенсорна нейропатія є домінуючою клінічною ознакою синдромів AHS, LHON, мітохондріальної аутосомно-рецесивної атаксії (mitochondrial autosomal recessive ataxia syndrome – MIRAS; ORPHA:94125), прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії PEO. Сенсорномоторна нейропатія спостерігається у хворих із синдромами Лея, KSS, MELAS, MERRF, MNGIE, NARP, SANDO та синдромом міоклонічної епілепсії, міопатії, сенсорної атаксії. Периферична нейропатія у поєднанні з множинним симетричним ліпоматозом асоційована з мутаціями гена *MFF*.

Рекомендована література

1. Będkowska N, Zontek A, Paprocka J. Stroke-like Episodes in Inherited Neurometabolic Disorders. *Metabolites*. 2022 Sep 30;12(10):929. doi: 10.3390/metabo12100929. PMID: 36295831; PMCID: PMC9611026.
2. Bindoff LA, Engelsens BA. Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Sep;53 Suppl 4:92–7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03618.x. PMID: 22946726.

3. Kuo SH. Ataxia. Continuum (Minneap Minn). 2019 Aug;25(4):1036–1054. doi: 10.1212/CON.0000000000000753. PMID: 31356292; PMCID: PMC7339377..
4. Lim A, Thomas RH. The mitochondrial epilepsies. Eur J Paediatr Neurol. 2020 Jan;24:47–52. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.021. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31973983.
5. Lu JQ, Tarnopolsky MA. Mitochondrial neuropathy and neurogenic features in mitochondrial myopathy. Mitochondrion. 2021 Jan;56:52–61. doi: 10.1016/j.mito.2020.11.005. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33220502.
6. Rahman S. Mitochondrial diseases and status epilepticus. Epilepsia. 2018 Oct;59 Suppl 2:70–77. doi: 10.1111/epi.14485. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30159903.
7. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. J Neurol. 2019 Feb;266(2):533–544. doi: 10.1007/s00415-018-9076-4. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284037; PMCID: PMC6373366.

3.1.2. МІТОХОНДРІАЛЬНІ МІОПАТІЇ

Мітохондріальна міопатія може бути єдиним симптомом ПМЦ, а також одним із компонентів клінічного спектра мульти-системної мітохондрії-асоційованого ураження. Найчастішими ознаками мітохондріальних міопатій є прогресуюча зовнішня офтальмоплегія; підвищена м'язова стомлюваність та слабкість; м'язовий біль, індукований фізичним навантаженням та зниження толерантності до фізичних навантажень. Розвиток мітохондріальних міопатій асоційований з мутаціями більш ніж із 60 генів мтДНК, таких як: *MT-TA*, *MT-TC*, *MT-TE*, *MT-TH*, *MT-TK*, *MT-TL2*, *MT-TQ*, *MT-TS1*, *MT-TS2*, *MT-TV* та інших – та ядерної ДНК, таких як: *OPA1*, *MSTO1*, *GFER*, *SLC25A4*, *SLC25A42*, *SPG7*, *AFG3L2*, *SDHA*, *NDUFS1*, *COX20*, *POLG1*, *POLG2*, *RRM2B* та інших. З багатьох синдромів, які проявляються міопатіями, найчастіше спостерігається синдром CPEO, який клінічно проявляється прогресуючим блефароптозом, обмеженням рухів очних яблук і помірною слабкістю м'язів кінцівок. Синдром CPEO може бути обумовлений мутаціями генів *DGUOK*, *POLG*, *POLG2*, *RRM2B*, *SLC25A4*, *SPG7*, *TWINK*. Міопатія є ключовою ознакою синдромів Лея, KSS, MELAS, MERRF, MNGIE, MTDPS, NARP, MIDD.

Рекомендована література

1. Ahmed ST, Craven L, Russell OM, Turnbull DM, Vincent AE. Diagnosis and Treatment of Mitochondrial Myopathies. *Neurotherapeutics*. 2018 Oct;15(4):943–953. doi: 10.1007/s13311-018-00674-4. PMID: 30406383; PMCID: PMC6277287.
2. Bottoni P, Gionta G, Scatena R. Remarks on Mitochondrial Myopathies. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 21;24(1):124. doi: 10.3390/ijms24010124. PMID: 36613565; PMCID: PMC9820309.
3. Bottoni P, Gionta G, Scatena R. Remarks on Mitochondrial Myopathies. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 21;24(1):124. doi: 10.3390/ijms24010124. PMID: 36613565; PMCID: PMC9820309.
4. Chin HL, Lai PS, Tay SKH. A clinical approach to diagnosis and management of mitochondrial myopathies. *Neurotherapeutics*. 2024 Jan;21(1): e00304. doi: 10.1016/j.neurot.2023.11.001. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38241155; PMCID: PMC10903095.
5. Milone M, Wong LJ. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol Genet Metab*. 2013 Sep-Oct;110(1–2):35–41. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.07.007. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23911206.
6. Olimpio C, Tiet MY, Horvath R. Primary mitochondrial myopathies in childhood. *Neuromuscul Disord*. 2021 Oct;31(10):978–987. doi: 10.1016/j.nmd.2021.08.005. PMID: 34736635.

3.1.3. МІТОХОНДРІАЛЬНІ КАРДІОМІОПАТІЇ

Кардіоміопатії є патологією серця, високо асоційованою з мітохондріальними порушеннями. Найчастіше у хворих з ПМЦ діагностують тяжку форму гіпертрофічної кардіоміопатії в ранньому періоді дитинства. Мітохондріальні кардіоміопатії часто пов'язані з порушеннями атріовентрикулярної провідності та характеризуються швидким прогресуванням серцевої недостатності до термінальної стадії. Мітохондріальні кардіоміопатії можуть бути зумовлені як порушеннями мтДНК, так і мутаціями генів ядерної ДНК, причому кардіоміопатії, викликані патогенними варіантами мтДНК, частіше маніфестують у дорослому

періоді життя, тоді як ПМЦ, викликані мутаціями генів ядерної ДНК, проявляються у період дитинства (табл. 79).

Таблиця 79

Гени, асоційовані з кардіоміопатіями

Причинні гени	Первинні мітохондріальні захворювання
<i>Гіпертрофічна кардіоміопатія</i>	
<i>MT-ATP6</i>	Синдроми NARP, Лея
<i>MT-CYB</i>	Септооптична дисплазія
<i>MT-ND1</i>	Синдром LHON
<i>MT-ND5</i>	Синдром Лея
<i>MT-ND6</i>	Синдроми LHON, MELAS
<i>MT-T1</i>	Синдроми MERRF, Лея
<i>MT-TK</i>	Синдроми MERRF, Лея
<i>MT-TL1</i>	Синдроми MELAS, Лея
<i>MT-TV</i>	Синдроми MERRF, Лея
<i>AARS2</i>	Синдром COXPD 8
<i>ACAD9</i>	Дефіцит комплексу I
<i>ACAD9</i>	Дефіцит МТР з міопатією та нейропатією
<i>ACADVL</i>	Дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим ланцюгом
<i>AGK</i>	Синдром Сенгерса
<i>ATAD3A</i>	Спадкова спастична парاپлегія, аксональна нейропатія
<i>BOLA3</i>	Синдром множинної мітохондріальної дисфункції 2 типу
<i>COA6</i>	Дефіцит комплексу IV
<i>CoQ4</i>	Летальне дитяче мітохондріальне захворювання
<i>COX10</i>	Дефіцит комплексу IV
<i>COX15</i>	Дефіцит цитохром с-оксидази
<i>COX6B1</i>	Синдроми MELAS, MERRF
<i>ELAC2</i>	Синдром COXPD17
<i>FXN</i>	Атаксія Фрідрейха, MELAS, MERRF
<i>GTPB3</i>	Синдром COXPD23
<i>KARS</i>	Прогресуюча лейкоенцефалопатія або глухота з інфантильним початком
<i>MIPEP</i>	Синдром COXPD31
<i>MRPL3</i>	Синдром COXPD9
<i>MRPL44</i>	Дефіцит комплексу IV
<i>MRPS22</i>	Синдром COXPD 8

Закінчення табл. 79

Причинні гени	Первинні мітохондріальні захворювання
<i>MT01</i>	Синдром COXPD10
<i>NDUFA11</i>	Дефіцит комплексу I
<i>NDUFAB1</i>	Дефіцит комплексу I
<i>NDUFS2</i>	Дефіцит комплексу I
<i>QRSL1</i>	Синдром COXPD40
<i>SCO2</i>	Дефіцит цитохром с-оксидази
<i>SLC22A5</i>	Системний первинний дефіцит карнітину
<i>SLC25A4</i>	MTDPS-12
<i>TEME70</i>	Дефіцит комплексу V
<i>TSFM</i>	Синдром COXPD3
<i>XPNPEP3</i>	Синдром NPHPL1
Дилатаційна кардіоміопатія	
<i>MT-ND4</i>	Синдром LHON
<i>MT-ND6</i>	Синдроми LHON, MELAS
<i>ACADVL</i>	Дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим ланцюгом
<i>CLPB</i>	Синдром MEGCANN (3-methylglutaconic aciduria, type VII; MGCA7)
<i>DNAJC19</i>	Синдром DCMA
<i>GTPB3</i>	Синдром COXPD23
<i>MIPEP</i>	Синдром COXPD31
<i>KARS</i>	Мітохондріальна цитопатія
<i>SDHD</i>	Дефіцит комплексу II
<i>SLC22A5</i>	Системний первинний дефіцит карнітину
<i>TOP3A</i>	Мітохондріальне захворювання, що виникає у дорослому віці
<i>TSFM</i>	Синдром COXPD3
<i>WWTR1</i>	Синдром Барта
<i>XPNPEP3</i>	Синдром NPHPL1
Рестриктивна кардіоміопатія	
<i>MT-RNR1</i>	Спадкова глухота по материнській лінії
<i>MT-TL1</i>	Синдроми MELAS, Лея

Примітка: **COXPD** (combined oxidative phosphorylation deficiency) – комбінований дефіцит OXPHOS; **DCMA** (dilated cardiomyopathy with ataxia syndrome) – дилатаційна кардіоміопатія з синдромом атаксії; **MEGCANN** (3-methylglutaconic aciduria, type VII; MGCA7) – 3-метилглутаконова ацидурія, тип VII, MGCA7; **NPHPL1** (nephronophthisis-like nephropathy 1) – нефронофти-зоподібна нефропатія 1.

Рекомендована література

1. Imai-Okazaki A, Kishita Y, Kohda M, Mizuno Y, Fushimi T, Matsunaga A, Yatsuka Y, Hirata T, Harashima H, Takeda A, Nakaya A, Sakata Y, Kogaki S, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease: Prognosis and genetic background. *Int J Cardiol.* 2019 Mar 15;279:115–121. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.017. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30642647.
2. Schoonvelde SAC, Ruijmbek CWB, Verhagen JMA, Hellebrekers DMEI, Kofflard MJM, Michels M, Hirsch A. Mitochondrial Cardiomyopathy: Distinctive Cardiac Phenotype Detected with Cardiovascular MRI. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2023 Apr 13;5(2):e230014. doi: 10.1148/ryct.230014. PMID: 37124643; PMCID: PMC10141447.
3. St-Pierre G, Steinberg C, Dubois M, Sénéchal M. What the Cardiologist Should Know About Mitochondrial Cardiomyopathy? *Can J Cardiol.* 2019 Feb;35(2):221–224. doi: 10.1016/j.cjca.2018.11.018. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30760430.
4. Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction, Mitochondrial and Storage Diseases, and Inborn Errors of Metabolism. *Circ Res.* 2017 Sep 15;121(7):838–854. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310987. PMID: 28912186.
5. Voinescu OR, Ionac A, Sosdean R, Ionac I, Ana LS, Kundnani NR, Morariu S, Puiu M, Chirita-Emandi A. Genotype-Phenotype Insights of Inherited Cardiomyopathies-A Review. *Medicina (Kaunas).* 2024 Mar 27;60(4):543. doi: 10.3390/medicina60040543. PMID: 38674189; PMCID: PMC11052121.
6. Wachoski-Dark E, Zhao T, Khan A, Shutt TE, Greenway SC. Mitochondrial Protein Homeostasis and Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 20;23(6):3353. doi: 10.3390/ijms23063353. PMID: 35328774; PMCID: PMC8953902.
7. Yang J, Chen S, Duan F, Wang X, Zhang X, Lian B, Kou M, Chiang Z, Li Z, Lian Q. Mitochondrial Cardiomyopathy: Molecular Epidemiology, Diagnosis, Models, and Therapeutic Management. *Cells.* 2022 Nov 6;11(21):3511. doi: 10.3390/cells11213511. PMID: 36359908; PMCID: PMC9655095.

3.1.4. МІТОХОНДРІАЛЬНІ УРАЖЕННЯ ТРАВНОГО ТРАКТУ

У хворих з ПМЦ ураження травного тракту проявляються у вигляді рецидивуючого блювання, діареї, порушення моторики, псевдообструктивних епізодів, гепатопатії, печінкової недостатності, яка індукована вальпроатом, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Блювота часто трапляється при численних ПМЦ, патогенез яких характеризується гострим ураженням головного мозку, накопиченням токсичних метаболітів, вираженими порушеннями електролітного балансу, недостатністю надниркових залоз.

Немотивовані епізоди рецидивуючих блювання та діареї, які супроводжуються енцефаломіопатією, нейропатією та поступовим розвитком кахексії, патогномонічні для мітохондріальної нейрогастроенцефалопатії MNGIE, викликані мутаціями гена *TYMP*.

Ураження печінки часто супроводжує спадкові ПМЦ і клініколабораторно може проявлятися від мінімальних ознак у вигляді гепатомегалії, помірного підвищення рівня активності трансаміназ у сироватці крові до тяжкої печінкової недостатності. Необхідно підкреслити, що більшість гепатопатій, що діагностуються в неонатальному періоді життя, є проявом ПМЦ. Приблизно у 17 % випадків гостра печінкова недостатність, що діагностується у дітей до дворічного віку, обумовлена первинними мітохондріальними порушеннями. Мітохондріальне ураження печінки часто супроводжується гіпоглікемією та лактатацидозом. Ураження печінки, що виникає при ПМЦ, відрізняється прогресуючим перебігом та високим рівнем несприятливих виходів. Винятком є неонатальна печінкова дисфункція, асоційована з мутаціями гена *SERAC1*, яка приблизно у половини хворих характеризується оборотним перебігом. Ураження печінки при ПМЦ гістологічно характеризується мікро- та макровезикулярним стеатогепатитом.

Найчастіше зустрічаються ПМЦ, які супроводжуються ураженням печінки: 1) гепатоцеребральні форми синдрому MTDPS, які викликані мутаціями генів *DGUOK*, *MPV17*, *POLG1*, *RRM2B*,

TWINK; 2) синдроми, пов'язані з мутаціями генів компонентів комплексів I, III та IV, таких як *MT-TP*, *ACAD9*, *SCO1*; 3) хвороби, асоційовані з мутаціями генів, які беруть участь у β -окисненні та транспорті жирних кислот, зокрема, генів *LCHAD*, *CPT1*, *CPT2*, *VLCAD* (табл. 80).

Таблиця 80

Гени, мутації яких асоційовані з ураженням печінки

Гени	ПМЦ, які супроводжуються ураженням печінки
<i>Гепатоцеребральні форми синдрому MTDPS</i>	
<i>DGUOK</i>	MTDPS 3 типу
<i>MPV17</i>	Нейрогепатопатія Навахо
<i>POLG1</i>	AHS
<i>RRM2B</i>	Синдром MTDPS8A
<i>TWINK</i>	Синдром MTDPS7
<i>Синдроми, пов'язані з мутаціями генів компонентів комплексів I, III та IV ЛЕТ</i>	
<i>MT-TP</i>	Синдром MNGIE
<i>ACAD9</i>	Синдром MC1DN20
<i>BCS1L</i>	Синдром MC3DN1
<i>SCO1</i>	Синдром MC4DN4
<i>Хвороби, асоційовані з мутаціями генів, які беруть участь у β-окисненні та транспорті жирних кислот</i>	
<i>CPT1</i>	Дефіцит печінкової карнітин-пальмітоїлтрансферази 1
<i>CPT2</i>	Дефіцит карнітин-пальмітоїлтрансферази 2
<i>LCHAD</i>	Дефіцит довголанцюгової 3-гідроксіацил-коензим А дегідрогенази
<i>VLCAD</i>	Дефіцит дуже довголанцюгової ацил-KoA-дегідрогенази

Примітка: **MC1DN20** (mitochondrial complex I deficiency nuclear type 20) – дефіцит мітохондріального комплексу I, ядерний тип 20; **MC3DN1** (mitochondrial complex III deficiency, nuclear type 1) – дефіцит мітохондріального комплексу III, ядерний тип 1; **MC4DN4** (mitochondrial complex IV deficiency, nuclear type 4) – дефіцит мітохондріального комплексу IV, ядерний тип 4.

Ураження печінки у неонатальний період життя притаманно ПМЦ, в основі яких лежать мутації генів *ACAD9*, *BCS1L*, *DGUOK*, *TWINK*.

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози є ключовим симптомом синдрому Пірсона та стану, зумовленого мутаціями гена *COX4I2*.

Рекомендована література

1. Ayers M, Horslen SP, Gómez AM, Squires JE. Mitochondrial Hepatopathy. Clin Liver Dis. 2022 Aug;26(3):421–438. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.006. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35868683.
2. Chinnery PF, DiMauro S. Mitochondrial hepatopathies. J Hepatol. 2005 Aug;43(2):207–9. doi: 10.1016/j.jhep.2005.05.012. PMID: 15964657.
3. Fellman V, Kotarsky H. Mitochondrial hepatopathies in the newborn period. Semin Fetal Neonatal Med. 2011 Aug;16(4):222–8. doi: 10.1016/j.siny.2011.05.002. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21680270.
4. Fromenty B, Roden M. Mitochondrial alterations in fatty liver diseases. J Hepatol. 2023 Feb;78(2):415–429. doi: 10.1016/j.jhep.2022.09.020. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36209983.

3.1.5. МИТОХОНДРІАЛЬНІ НЕФРОПАТІЇ

Нефропатії в структурі частоти виявлення органопатології, що спостерігається у хворих з ПМЦ, стійко займають шосте місце після ураження нервової та м'язової системи. Ураження нирок при ПМЦ переважно представлено нирковими тубулопатіями та стероїдрезистентним нефротичним синдромом. Найчастіше зустрічається проксимальна тубулопатія.

Висока частота ураження проксимальних канальців, імовірно, обумовлена відсутністю здатності їх епітеліальних клітин синтезувати АТФ за рахунок гліколізу, що швидко призводить до порушення реабсорбційної функції канальців. Зниження реабсорбції в проксимальних канальцях електролітів, амінокислот, білків та глюкози призводить до гіпофосфатемії, генералізованої аміноацидурії, низькомолекулярної протеїнурії, глюкозурії та розвитку проксимального ниркового канальцевого ацидозу. Проксимальна тубулопатія є характерною ознакою синдромів KSS, Пірсона, що зумовлені великомасштабними перебудовами мтДНК; та ПМЦ, пов'язаних з порушенням функціонування компонентів комплексів III (*BCS1L*), IV (*COX10*) МДЛ; факторів, що беруть участь у підтримці нуклеотидного пулу (*RRM2B*) та процесі

трансляції (*MRPS22*). Дистальна тубулопатія, яка, як відомо, характеризується гіпомagneмією, гіпокаліємією та гіпокальціурією, спостерігається при синдромах KSS та Лея. Ураження епітелію дистальних канальців та петлі нефрона призводить до розвитку нефронофтизоподібної нефропатії, розвиток якої індукується мутаціями гена *XPNPEP3*.

Стероїдрезистентний нефротичний синдром, що виникає при ПМЦ, морфологічно зумовлений фокально-сегментарним гломерулосклерозом і є проявом порушень біосинтезу CoQ_{10} , зумовлених мутаціями генів *PDSS2*, *COQ2*, *COQ6*, *COQ8B*. Також стероїдрезистентний нефротичний синдром і фокальний сегментарний гломерулосклероз спостерігається у хворих на ПМЦ із мутацією *m.3243G>A* гена, який кодує мітохондріальну тРНК^{Leu(UUR)}.

Розвиток ниркової недостатності, що прогресує, відзначається у хворих із мутаціями генів серил-тРНК-синтетази 2 (*seryl-tRNA synthetase 2, mitochondrial – SARS2*), мітохондріального рибосомного білка S7 (*mitochondrial ribosomal protein S7 – MRPS7*).

Рекомендована література

1. Doke T, Susztak K. The multifaceted role of kidney tubule mitochondrial dysfunction in kidney disease development. *Trends Cell Biol.* 2022 Oct;32(10):841–853. doi: 10.1016/j.tcb.2022.03.012. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35473814; PMCID: PMC9464682.
2. Emma F, Salviati L. Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrol Ther.* 2017 Apr;13 Suppl 1: S23-S28. doi: 10.1016/j.nephro.2017.01.014. PMID: 28577739.
3. Gazdikova K, Fojtova A, Ticha L. Kidney manifestations of mitochondrial disorders. *Bratisl Lek Listy.* 2022;123(9):659–671. doi: 10.4149/BLL_2022_106. PMID: 36039885.
4. Govers LP, Toka HR, Hariri A, Walsh SB, Bockenbauer D. Mitochondrial DNA mutations in renal disease: an overview. *Pediatr Nephrol.* 2021 Jan;36(1):9–17. doi: 10.1007/s00467-019-04404-6. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31925537; PMCID: PMC7701126.

5.

Hoogstraten CA, Hoenderop JG, de Baaij JHF. Mitochondrial Dysfunction in Kidney Tubulopathies. Annu Rev Physiol. 2024 Feb 12;86:379–403. doi: 10.1146/annurev-physiol-042222-025000. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38012047.

6.

Liu BH, Xu CZ, Liu Y, Lu ZL, Fu TL, Li GR, Deng Y, Luo GQ, Ding S, Li N, Geng Q. Mitochondrial quality control in human health and disease. Mil Med Res. 2024 May 29;11(1):32. doi: 10.1186/s40779-024-00536-5. PMID: 38812059; PMCID: PMC11134732.

3.1.6. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЕНДОКРИНОПАТІЇ

Мітохондріальні захворювання часто супроводжуються ураженням органів ендокринної системи, проявляючись цукровим діабетом, недостатністю соматотропіну, гіпотиреозом, гіпопаратиреозом, наднирковою недостатністю, гіпогонадізмом, яєчникомовою недостатністю (табл. 81).

Таблиця 81

Гени, асоційовані з ураженням ендокринної системи

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
<i>Цукровий діабет</i>	
<i>Великомасштабні перебудови мтДНК</i>	Синдром Пірсона
	KSS
<i>Гетероплазматичні точкові мутації мтДНК</i>	Синдром PEO
	Синдром MELAS
<i>MT-ATP6</i>	Атаксія, нейропатія, цукровий діабет
<i>MT-TL1</i>	Синдром MELAS
<i>MT-TK</i>	Синдром MERRF та цукровий діабет
<i>MT-TS2</i>	Спадкова глухота, епілепсія, розумова відсталість та цукровий діабет по материнській лінії
<i>OPA1</i>	Атрофії зорового нерва
<i>RRM2B</i>	Міопатія
<i>SARS2</i>	Синдром HUPRA
<i>SLC19A2</i>	Синдром порушення метаболізму тіаміну 1 типу
<i>Недостатність соматотропіну</i>	
<i>MT-TK</i>	Синдром MERRF
<i>MT-TL1</i>	KSS

Продовження табл. 81

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
<i>COX10</i>	Синдром Лея або кардіоміопатія
<i>ECHS1</i>	Синдром Лея
<i>IARS2</i>	Синдром CAGSSS
<i>LRPPRC</i>	Франко-канадський синдром Лея
<i>MTFMT, MTRFR, NDUFA4</i>	Затримка розвитку довжини тіла
<i>SURF1</i>	Синдром Лея
Гіпотиреоз	
Великомасштабні перебудови мтДНК	Синдром Пірсона
<i>MT-TL1</i>	Несиндромальний гіпотиреоз
<i>PTRH2</i>	Мультисистемне захворювання з раннім початком, що супроводжується розумовою відсталістю, мікроцефалією, атаксією, яка прогресує, та м'язовою слабкістю
Гіпопаратиреоз	
Великомасштабні перебудови мтДНК	Синдром Пірсона
Надниркова недостатність	
Великомасштабні перебудови мтДНК	Синдром Пірсона
	KSS
Гетероплазматичні точкові мутації мтДНК	Синдром MELAS
<i>MT-ND4</i>	Синдром MELAS
<i>CYP11A1</i>	Первинна надниркова недостатність та гіпогонадізм
<i>GFER</i>	Лактацидоз, затримка росту, двостороння катаракта, гіперпигментація, гепатомегалія
<i>HSD3B2</i>	Дефіцит 3 β -гідроксистероїддегідрогенази
<i>MRPS7</i>	Вроджена нейросенсорна глухота, прогресуюча печінкова та ниркова недостатність, лактатацидоз
<i>NDUFAF5, NNT, QRSL1</i>	Первинна надниркова недостатність
<i>QRSL1</i>	Гіпертрофічна кардіоміопатія, втрата слуху
<i>TXNRD2</i>	Сімейна недостатність надниркових залоз
Гіпогонадізм	
Гіпергонадотропний гіпогонадізм	
<i>AARS2</i>	Атаксія та гіпогонадізм

Закінчення табл. 81

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
<i>CYP11A1</i>	Первинна надниркова недостатність та гіпогонадізм
<i>LRPPRC</i>	Франко-канадський синдром Лея
<i>POLG, TWNK</i>	Атаксія та гіпогонадізм
Гіпогонадотропний гіпогонадізм	
<i>MT-TK, MT-TL1</i>	Несиндромальний гіпогонадотропний гіпогонадізм
Яєчникова недостатність	
<i>CLPP</i>	Синдром Перро 3 типу
<i>ERAL1</i>	Синдром Перро 6 типу
<i>HARS2</i>	Синдром Перро 2 типу
<i>HSD17B4</i>	Синдром Перро 1 типу
<i>LARS2</i>	Синдром Перро 4 типу
<i>TWINK</i>	Синдром Перро 5 типу

Примітка: HUPRA (hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure, and alkalosis) – синдром гіперурикемії, легеневої гіпертензії, ниркової недостатності й алкалоза.

Мітохондріальний ЦД – це рідкісний тип діабету, спричинений генетичними мутаціями, що призводять до розвитку мітохондріальної дисфункції. Близько 1 % молодих хворих на ЦД мають порушення мтДНК. є Найпоширенішим гетероплазматичним варіантом мтДНК, пов'язаним з мітохондріальним ЦД – є SNV m.3243A>G тРНК^{Leu(UUR)}. Продемонстровано, що цукровий діабет високо асоційований з мутацією m.3243A>G тРНК^{Leu(UUR)} у хворих на синдроми MIDD та MELAS. За оцінками різних дослідників, мутація m.3243A>G викликає 0,5–2,9 % ЦД в популяції. Інші варіанти мтДНК, пов'язані з ЦД, включають точкові варіанти в генах тРНК *MT-TL1*, *MT-TK*, *MT-TS2* і *MT-TE*, а також варіанти в *MT-ND6*. Цукровий діабет також часто спостерігається при синдромах KSS та Пірсона. Мультисистемні прояви ПМЦ передують маніфестації ЦД.

Гіпотиреоз діагностується у 6,3 % хворих на ПМЦ. Показано, що SNV m.8619A>G у дитині, у якої був комплексний дефіцит V, супроводжується субклінічним гіпотиреозом. Також гіпотиреоз

відзначається у хворих із синдромом Пірсона і мутаціями генів *MT-TL1*, *PTRH2*.

Недостатність соматотропіну та дефіцит довжини тіла вважають встановленою ознакою ПМЦ, спричинених мутаціями мтДНК та ядрої і ДНК, таких як делеції мтДНК, *MT-TL1*, *MT-TK*, *IARS2*, *MTFMT*, *NDUFA4*, *SURF1*, *COX10*, *LRPPRC*, *OPA1*, *POLG*, *RRM2B*, *TWINK* і *ECHS1*. Носії SNV м.3243A>G особливо схильні до затримки довжини тіла. Продемонстровано, що 73 % хворих з мутацією м.3243A>G гена *MT-TL1* мали низький зріст. Відставання у розвитку довжини тіла характерне і для синдромів MERRF, MELAS, NARP, KSS та Пірсона.

Гіпопаратиреоз є характерною ознакою синдромів Пірсона та Кернса-Сейра.

Первинна надниркова недостатність зустрічається при різних з ПМЦ та є однією важливою ознакою синдрому Кернса-Сейра. Продемонстровано, що мали делеції мтДНК, патогенні варіанти генів *POLG* та *GFER* можуть супроводжуватися наднирковою недостатністю. Мутації м.3243A>G, м.12015T>C або м.8344A>G у хворих на синдром MELAS асоційовані з наднирковою недостатністю. Крім того, як надниркова недостатність і мітохондріальна дисфункція пов'язані з генами, залученими до збірки комплексу I або імпорту мітохондріального білка (*NDUFA5*, *MRPS7*, *QRSL1*, *GFER*).

Рекомендована література

1. Al-Gadi IS, Haas RH, Falk MJ, Goldstein A, McCormack SE. Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease. J Endocr Soc. 2018 Feb 19;2(4):361–373. doi: 10.1210/js.2017-00434. PMID: 29594260; PMCID: PMC5865537.
2. Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. Nat Rev

- Endocrinol. 2017 Feb;13(2):92–104. doi: 10.1038/nrendo.2016.151. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27716753.
3. Corkery-Hayward M, Metherell LA. Adrenal Dysfunction in Mitochondrial Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 6;24(2):1126. doi: 10.3390/ijms24021126. PMID: 36674647; PMCID: PMC9862368.
 4. Finsterer J, Frank M. Growth-hormone deficiency in mitochondrial disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;30(4):479–481. doi: 10.1515/jpem-2016-0418. PMID: 28085676.
 5. Karaa A, Goldstein A. The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2015 Feb;16(1):1–9. doi: 10.1111/pedi.12223. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25330715.
 6. Newman WG, Friedman TB, Conway GS, Demain LAM. Perrault Syndrome. 2014 Sep 25 [updated 2018 Sep 6]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 25254289.
 7. Papatya Çakır ED, Ersioy M, Çakır Biçer N, Gedikbaşı A. Endocrine Disorders in Children with Primary Mitochondrial Diseases: Single-Center Experience. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2024 Aug 8. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2024.2024-1-11. Epub ahead of print. PMID: 39113384.
 8. Quintos JB, Hodax JK, Gonzales-Ellis BA, Phornphutkul C, Wajnrajch MP, Boney CM. Response to Growth hormone deficiency in mitochondrial disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;30(4):483–484. doi: 10.1515/jpem-2017-0020. PMID: 28315851.
 9. Rocha V, Rocha D, Santos H, Sales Marques J. Growth hormone deficiency in a patient with mitochondrial disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Sep;28(9–10):1003–4. doi: 10.1515/jpem-2014-0315. PMID: 25781523.
 10. Romo L, Gold NB, Walker MA. Endocrine features of primary mitochondrial diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2024 Feb 1;31(1):34–42. doi: 10.1097/MED.0000000000000848. Epub 2023 Dec 4. PMID: 38047549; PMCID: PMC10734788.

3.1.7. МІТОХОНДРІАЛЬНІ УРАЖЕННЯ ШКІРИ ТА ЇЇ ПРИДАТКІВ

Для деяких ПМЦ ураження шкіри та її придатків є ключовими діагностичними ознаками. Найчастіше у хворих з ПМЦ спостерігаються фотодерматози, пойкилодермія, іхтіоз, еритематозний та екзематозний висипи, дисхроматози, ангідроз, аплазія, новоутворення шкіри та порушення росту і структури волосся (табл. 82).

Таблиця 82

Гени, асоційовані з ураженням шкіри та її придатків

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
Ураження шкіри	
Фотодерматози	
<i>CPOX</i>	Спадкова копропорфірія
<i>FECH</i>	Еритропоетична протопорфірія
<i>PPOX</i>	Варієгатна порфірія
<i>RECQL4</i>	Синдром Ротмунда–Томсона (Rothmund–Thomson Syndrome – RTS)
<i>SAMHD1</i>	Висипання на шкірі, синюшне або пурпурне забарвлення кистей і стоп, фотосенсибілізація, пурпура, петехії, жовтяниця
<i>UROD</i>	Пізня шкірна порфірія
Пойкілодермія	
<i>RECQL4</i>	Синдром Ротмунда–Томсона
Іхтіоз	
<i>CGI58</i>	Вроджена іхтіозіформна еритродермія
Еластолізис (<i>cutis laxa</i>)	
<i>ALDH18A1, PYCR1</i>	Синдром в'ялої шкіри
Ангідроз	
<i>Великомасштабні перебудови мтДНК</i>	KSS
Екзематозний висип	
<i>BTB</i>	Дефіцит біотинідази
<i>SAMHD1</i>	Висипання на шкірі, синюшне або пурпурне забарвлення кистей і стоп, фотосенсибілізація, пурпура, петехії, жовтяниця
Еритема шкіри	
<i>PDSS1</i>	Дистальна фалангова еритема

Продовження табл. 82

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
<i>PEBEL2</i>	Рання прогресуюча енцефалопатія з набряком головного мозку та/або лейкоенцефалопатією-2
<i>PLEC</i>	Бульозний епідермоліз
Гіпопигментація	
<i>ATP7A</i>	Синдром Менкесу
Гіперпигментація	
<i>COX7B</i>	Синдром MIDAS
<i>FANCA</i>	Анемії Фанконі, група А
<i>HRAS</i>	Темна пігментація шкіри, грубі риси обличчя, папіломи, аномальне потовщення та потемніння шкіри, глибокі долонні складки
<i>HCCS</i>	Синдром LSDMCA
	Синдроми з первинним гіпокортицизмом
Ластовиння	
<i>ERCC6</i>	Ластовинна шкіра, рубці, пігментація, атрофія, ангідроз, зменшення підшкірної жирової тканини
Акроціаноз	
<i>ETHE1</i>	Етилмалонова енцефалопатія
Аплазія шкіри	
<i>COX7B</i>	Синдром MIDAS
<i>HCCS</i>	Синдром LSDMCA
<i>RMRP</i>	Гіоплазія шкіри
Новоутворення шкіри	
<i>PTCH1, PTCH2</i>	Базальноклітинна карцинома
<i>AKT3, BRAF, CDK4, CTNNB1, CXCR4, EPHA3, ERBB4, FAS, GNA11, GNAQ, KIT, MEK, MET, MITF, MMP, NEK10, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PTK2B</i>	Меланома
Ураження волосся	
Гіпертрихоз	
<i>FECH</i>	Еритропоетична протопорфірія
<i>SURF1</i>	Синдром Лея
<i>UROD</i>	Пізня шкірна порфірія

Закінчення табл. 82

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
Алопеція	
<i>BTD</i>	Дефіцит біотинідази
<i>HLCS</i>	Дефіцит синтетази голокарбоксилази
<i>PLEC1</i>	Алопеція, долонно-підшовний гіперкератоз, м'язова слабкість, що наростає
<i>UQCRFS1</i>	Тотальна алопеція
Скручене стрижневе волосся (<i>pili torti</i>)	
<i>BCS1L</i>	Синдром Бйорнстаду
<i>ATP7A</i>	Синдром Менкеса

Примітка: **LSDMCA** (linear skin defects with multiple congenital anomalies) – лінійні дефекти шкіри з множинними вродженими аномаліями; **MIDAS** (microphthalmia, dermal aplasia, sclerocornea) – мікрофтальмія, дермальна аплазія, склерокорнея.

Первинні мітохондріальні цитопатії в яких випадках може супроводжуватися множинним системним ліпоматозом (multiple systemic lipomatosis – MSL), який характеризується розвитком неінкапсульованих ліпом, зазвичай поширених у шийному, черепному та грудному відділах. Мутація m.8344A>G мітохондріального гена MT-TK діагностується приблизно у 16 % хворих на MSL.

Рекомендована література

1. Beyens A, Pottie L, Sips P, Callewaert B. Clinical and Molecular Delineation of Cutis Laxa Syndromes: Paradigms for Homeostasis. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1348:273–309. doi: 10.1007/978-3-030-80614-9_13. Erratum in: *Adv Exp Med Biol.* 2021;1348: C1. PMID: 34807425.
2. Dupuis H, Lemaitre M, Jannin A, Douillard C, Espiard S, Vantyghem MC. Lipomatoses. *Ann Endocrinol (Paris).* 2024 Jun;85(3):231–247. doi: 10.1016/j.ando.2024.05.003. Epub 2024 Jun 12. PMID: 38871514.
3. Ferreira CR, Martinelli D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. VI. Metabolic dermatoses. *Mol Genet Metab.* 2021 Sep-Oct;134(1–2):87–95. doi: 10.1016/j.

ymgme.2021.07.005. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34304991; PMCID: PMC8578301.

4. Gardeitchik T, Mohamed M, Fischer B, Lammens M, Lefeber D, Lace B, Parker M, Kim KJ, Lim BC, Häberle J, Garavelli L, Jagadeesh S, Kariminejad A, Guerra D, Leão M, Keski-Filppula R, Brunner H, Nijtmans L, van den Heuvel B, Wevers R, Kornak U, Morava E. Clinical and biochemical features guiding the diagnostics in neurometabolic cutis laxa. Eur J Hum Genet. 2014 Jul;22(7):888–95. doi: 10.1038/ejhg.2013.154. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23963297; PMCID: PMC4060105.

5. Indrieri A, Franco B. Linear Skin Defects with Multiple Congenital Anomalies (LSDMCA): An Unconventional Mitochondrial Disorder. Genes (Basel). 2021 Feb 11;12(2):263. doi: 10.3390/genes12020263. PMID: 33670341; PMCID: PMC7918533.

6. Natarelli N, Gahoonia N, Aflatooni S, Bhatia S, Sivamani RK. Dermatologic Manifestations of Mitochondrial Dysfunction: A Review of the Literature. Int J Mol Sci. 2024 Mar 14;25(6):3303. doi: 10.3390/ijms25063303. PMID: 38542277; PMCID: PMC10970650.

7. Sreedhar A, Aguilera-Aguirre L, Singh KK. Mitochondria in skin health, aging, and disease. Cell Death Dis. 2020 Jun 9;11(6):444. doi: 10.1038/s41419-020-2649-z. PMID: 32518230; PMCID: PMC7283348.

3.1.8. МІТОХОНДРІАЛЬНІ УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ ЗОРУ

Основними формами ураження органів зору при ПМЦ є катаракта, дистрофія сітківки (пігментний ретиніт) та підгостра або хронічна атрофія зорового нерва, які можуть виявлятися як ізольовані ознаки, так і в поєднанні з різними симптомами мультисистемного патологічного процесу (табл. 83).

Таблиця 83

Гени, асоційовані з ураженням органів зору

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
<i>Катаракта</i>	
Поодинокa великомаш- табна делеція мтДНК	Синдром PEO

Продовження табл. 83

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
Гетероплазматична точкова мутація мтДНК	Синдром MERRF
AGK	Синдром Сенгерса
ATAD3A	Аксональна сенсорно-моторна нейропатія та неонатальна катаракта
CLPB	Синдром MEGCANN
GFER	Лактацидоз, затримка росту, двостороння катаракта, гіперпігментація, гепатомегалія
LONP 1	CODAS синдром
MIPEP	Синдром COXPD31
PMPCA	Синдром SCAR2 (autosomal recessive spinocerebellar ataxia-2), аутомно-рецесивна спіноцеребелярна атаксія-2
TRNT1	TRNT1-пов'язаний імунodefіцит, катаракта, пігментний ретиніт, приглухуватість
Пігментний ретиніт	
Гетероплазматична точкова мутація мтДНК	Синдром NARP KSS
COQ2	Пігментний ретиніт та атрофія зорового нерва
MT-TF	Синдром MELAS
SLC19A2	Синдром THMD1
TRNT1	TRNT1-пов'язаний імунodefіцит з сидеробластною анемією, катаракта, пігментний ретиніт, приглухуватість
Атрофія зорового нерва	
Поодинокі великомасштабна делеція мтДНК	Синдром PEO
Різні	Синдром Лея
Гетероплазматична точкова мутація мтДНК	Синдром NARP
MT-ND	Синдром LHON
DNM1L	Ізольована атрофія зорового нерва
FDXR	Слухова нейропатія та атрофія зорового нерва
HSD17B10	Затримка фізичного та психомоторного розвитку, енцефалопатія, рефрактерна епілепсія, атрофія зорового нерва, лактатацидоз
MFN2	Хвороба Шарко–Марі–Тута тип 2А
NDUFB11	Вроджена атрофія зорового нерва та міопатія

Закінчення табл. 83

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
<i>OPA1</i>	Аутосомно-домінантна та аутосомно-рецесивна форми атрофії зорового нерва
<i>PMPCB</i>	Синдром MMDS6
<i>POLG</i>	Синдром AHS
<i>SDHA</i>	Атрофія зорового нерва та кардіоміопатія
<i>SDHB</i>	Судоми, атрофія зорового нерва
<i>SPG7</i>	Аутосомно-рецесивна спастична парاپлегія 7
<i>TP53</i>	Атрофія зорового нерва у поєднанні з периферичною нейропатією

Примітка: **CAGSSS** (cataracts, growth hormone deficiency, sensory neuropathy, sensorineural hearinloss, skeletal dysplasia) – катаракта, дефіцит гормону росту, сенсорна нейропатія, нейросенсорна приглухуватість, скелетна дисплазія; **CODAS** (cerebral, ocular, dental, auricular and skeletal anomalies syndrome) – синдром церебральних, очних, зубних, аурикулярних та скелетних аномалій; **MMDS6** (multiple mitochondrial dysfunctions syndrome 6) – синдром множинних мітохондріальних дисфункцій 6; **SCAR2** (autosomal recessive spinocerebellar ataxia-2) – аутосомно-рецесивна спіноцеребелярна атаксія-2; **THMD1** (thiamine metabolism dysfunction syndrome 1) – синдром порушення метаболізму тіаміну 1 типу.

Найчастішою причиною атрофії зорового нерва є її аутосомно-домінантна форма, асоційована з мутаціями гена *OPA1*.

Рекомендована література

1. Borrelli E, Bandello F, Boon CJF, Carelli V, Lenaers G, Reibaldi M, Sadda SR, Sadun AA, Sarraf D, Yu-Wai-Man P, Barboni P. Mitochondrial retinopathies and optic neuropathies: The impact of retinal imaging on modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. Prog Retin Eye Res. 2024 Jul;101:101264. doi: 10.1016/j.preteyeres.2024.101264. Epub 2024 May 3. PMID: 38703886.
2. Carelli V, La Morgia C, Yu-Wai-Man P. Mitochondrial optic neuropathies. Handb Clin Neurol. 2023;194:23–42. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00010-5. PMID: 36813316.

3. Chen BS, Harvey JP, Gilhooly MJ, Jurkute N, Yu-Wai-Man P. Mitochondria and the eye-manifestations of mitochondrial diseases and their management. *Eye (Lond)*. 2023 Aug;37(12):2416–2425. doi: 10.1038/s41433-023-02523-x. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37185957; PMCID: PMC10397317.
4. Confalonieri F, La Rosa A, Ottonelli G, Barone G, Ferraro V, Di Maria A, Romano M, Randazzo A, Vallejo-Garcia JL, Vinciguerra P, Petrovski G. Retinitis Pigmentosa and Therapeutic Approaches: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024 Aug 9;13(16):4680. doi: 10.3390/jcm13164680. PMID: 39200821; PMCID: PMC11355744.
5. Tranchant C, Anheim M. Movement disorders in mitochondrial diseases. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Aug-Sep;172(8–9):524–529. doi: 10.1016/j.neurol.2016.07.003. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27476418.
6. Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial Retinopathies. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 25;23(1):210. doi: 10.3390/ijms23010210. PMID: 35008635; PMCID: PMC8745158.

3.1.9. МІТОХОНДРІАЛЬНІ УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ СЛУХУ

Мітохондріальні захворювання часто супроводжуються ураженням органів слуху, яке характеризується приглухуватістю, переважно спричиненою дегенеративними змінами в равлику вуха. Вважають, що в 40 % хворих на ПМЦ спостерігається той чи інший ступінь втрати слуху, аж до глухоти. Характерними відмінностями мітохондріальної нейросенсорної приглухуватості від приглухуватості, викликаної іншими причинами, є двосторонність, симетричність та прогрес перебігу. У структурі розповсюдженості ПМЦ, які супроводжуються приглухуватістю (табл. 84), перше місце займають синдроми несиндромальної втрати слуху, які зумовлені мутаціями генів *MT-RNR1*, *MT-TS1*, *GJB2*, *SLC26A4*. Втрата слуху, яка виникає через деякий час після приймання антибіотиків аміноглікозидного ряду, таких як: гентаміцин, тобраміцин, амікацин, канаміцин або стрептоміцин, пов'язана з мутаціями m.1494C>T, m.1555A>G гена *MT-RNR1*.

Закінчення табл. 84

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
TRNT1	TRNT1-пов'язаний імунodefіцит, катаракта, пігментний ретиніт, приглухуватість
TWINK	Синдром Перро 5 типу

Рекомендована література

1. Gao Z, Lu Y, Ke J, Li T, Hu P, Song Y, Xu C, Wang J, Cheng J, Zhang L, Duan H, Yuan H, Ma F. Application of SNPscan in Genetic Screening for Common Hearing Loss Genes. PLoS One. 2016 Oct 28;11(10):e0165650. doi: 10.1371/journal.pone.0165650. PMID: 27792752; PMCID: PMC5085070.

2. Li H, Wang B, Liu D, Wang T, Li Q, Wang W, Li H. SNPscan as a high-performance screening tool for mutation hotspots of hearing loss-associated genes. Genomics. 2015 Aug;106(2):83–7. doi: 10.1016/j.ygeno.2015.05.004. Epub 2015 May 22. PMID: 26004784.

3. Manuelli M, Migliorelli A, Bianchini C, Stomeo F, Pelucchi S, Genovese E, Monzani D, Palma S, Ciorba A. Unilateral Hearing Loss and Auditory Asymmetry in Mitochondrial Disease: A Scoping Review. J Clin Med. 2024 Aug 26;13(17):5044. doi: 10.3390/jcm13175044. PMID: 39274256; PMCID: PMC11395803.

4. Okur MN, Djalilian HR. Approaches to Mitigate Mitochondrial Dysfunction in Sensorineural Hearing Loss. Ann Biomed Eng. 2022 Dec;50(12):1762–1770. doi: 10.1007/s10439-022-03103-y. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36369597.

5. Roesch S, O'Sullivan A, Zimmermann G, Mair A, Lipuš C, Mayr JA, Wortmann SB, Rasp G. Mitochondrial Disease and Hearing Loss in Children: A Systematic Review. Laryngoscope. 2022 Dec;132(12):2459–2472. doi: 10.1002/lary.30067. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35188226; PMCID: PMC9790539.

6. Subathra M, Ramesh A, Selvakumari M, Karthikeyen NP, Srisailapathy CR. Genetic Epidemiology of Mitochondrial Pathogenic Variants Causing Nonsyndromic Hearing Loss in a Large Cohort of South Indian Hearing Impaired Individuals. Ann Hum Genet. 2016 Sep;80(5):257–73. doi: 10.1111/ahg.12161. PMID: 27530448.

7. Tan WJT, Song L. Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in sensorineural hearing loss. *Hear Res.* 2023 Jul;434:108783. doi: 10.1016/j.heares.2023.108783. Epub 2023 Apr 29. PMID: 37167889.

3.1.10. МИТОХОНДРІАЛЬНІ ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ

Патологічні зміни стану периферичної крові, такі як: анемія, панцитопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, рецидивна стероїд-сенситивна еозинофілія можуть супроводжувати ПМЦ.

Мітохондріальні захворювання досить часто проявляються розвитком анемії (78 %), вважають, що анемія є несприятливим прогностичним фактором. Анемія при ПМЦ може бути представлена апластичною, мікроцитарною, мегалобластною, сидеробластною формами (табл. 85).

Таблиця 85

Гени, асоційовані з розвитком анемії

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
<i>Дефіцитарна анемія</i>	
<i>TOMM70</i>	Мікроцитарна гіпохромна анемія
<i>SLC19A2</i>	Мегалобластна анемія, синдром порушення метаболізму тіаміну 1 типу
<i>Апластична анемія</i>	
<i>ATG12, BECN1, COX4I1, MOAP1</i>	Анемія Фанконі
<i>Сидеробластна анемія</i>	
<i>Масштабні перебудови мтДНК</i>	Макроцитарна, сидеробластна анемія, синдроми Пірсона, Кернса–Сейра
<i>Гетероплазматичні точкові мутації мтДНК</i>	Сидеробластна анемія, синдром MELAS
<i>ABCB7</i>	Сидеробластна анемія та спіноцеребелярна атаксія
<i>ALAS2</i>	Природжена сидеробластна анемія 1 (Х-зчеплена сидеробластна анемія з мозочковою атаксією) або Х-зчеплена сидеробластна анемія (X-Linked sideroblastic anemia)
<i>GLRX5</i>	Вроджена сидеробластна анемія 3
<i>HSCB</i>	Природжена сидеробластна анемія 5
<i>HSPA9</i>	Вроджена сидеробластна анемія 4

Закінчення табл. 85

Причинні гени	Первинні мітохондріальні цитопатії
<i>SLC25A38</i>	Вроджена сидеробластна анемія 2
<i>YARS2</i>	Сидеробластна анемія, синдром MLASA

Тромбоцитопенія спостерігається у 13 % хворих з ПМЦ і характерна для синдрому THMD1 та CYCS-пов'язаної тромбоцитопенії. Нейтропенія відзначається приблизно у 8 % випадків мітохондріальних хвороб та є типовою ознакою мітохондріальних 3-метилглутаконових ацидурій 2 типу (MGCA1, міопатії Барта), 7 типу (MGCA7, MEGCANN) та 8 типу (MGCA8).

Рекомендована література

1. Czeglé I, Gray AL, Wang M, Liu Y, Wang J, Wappler-Guzzetta EA. Mitochondria and Their Relationship with Common Genetic Abnormalities in Hematologic Malignancies. *Life* (Basel). 2021 Dec 7;11(12):1351. doi: 10.3390/life11121351. PMID: 34947882; PMCID: PMC8707674.
2. Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):59–69. doi: 10.1182/blood-2018-08-815951. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401706; PMCID: PMC6318428.
3. Finsterer J, Frank M. Haematological abnormalities in mitochondrial disorders. *Singapore Med J*. 2015 Jul;56(7):412–9. doi: 10.11622/smedj.2015112. PMID: 26243978; PMCID: PMC4520921.
4. Finsterer J. Hematological manifestations of primary mitochondrial disorders. *Acta Haematol*. 2007;118(2):88–98. doi: 10.1159/000105676. Epub 2007 Jul 18. PMID: 17637511.
5. Selvanathan A, Teo J, Parayil Sankaran B. Hematologic Manifestations in Primary Mitochondrial Diseases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2024 Jul 1;46(5): e338–e347. doi: 10.1097/MPH.0000000000002890. Epub 2024 Jun 10. PMID: 38857202.
6. Solanki A, Rajendran A, Mohan S, Raj R, Vundinti BR. Mitochondrial DNA variations and mitochondrial dysfunction in Fanconi anemia.

PLoS One. 2020 Jan 15;15(1): e0227603. doi: 10.1371/journal.pone.0227603. PMID: 31940411; PMCID: PMC6961948.

7. Wang B, Shi D, Yang S, Lian Y, Li H, Cao M, He Y, Zhang L, Qiu C, Liu T, Wen W, Ma Y, Shi L, Cheng T, Shi L, Yuan W, Chu Y, Shi J. Mitochondrial tRNA pseudouridylation governs erythropoiesis. *Blood*. 2024 Aug 8;144(6):657–671. doi: 10.1182/blood.2023022004. PMID: 38635773.
8. Wei X, Du M, Xie J, Luo T, Zhou Y, Zhang K, Li J, Chen D, Xu P, Jia M, Zhou H, Fang H, Lyu J, Yang Y. Mutations in TOMM70 lead to multi-OLPHOS deficiencies and cause severe anemia, lactic acidosis, and developmental delay. *J Hum Genet*. 2020 Mar;65(3):231–240. doi: 10.1038/s10038-019-0714-1. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31907385.

3.1.11. МІТОХОНДРІАЛЬНИЙ ЛАКТАТАЦИДОЗ

Мітохондріальні захворювання часто супроводжуються розвитком лактатацидозу типу Б, який обумовлений гіперпродукцією молочної кислоти або зниженням активності її метаболізації і, на відміну від лактатацидозу типу А, не пов'язаний з гіпоперфузією тканин. Надмірне підвищення рівня молочної кислоти в організмі хворих з ПМЦ призводить до глобальної тканинної гіпоксії, порушення генерації АТФ та посилення активності апоптозу клітин, що супроводжується важкими мультисистемними клінічними проявами, а при тяжкому лактатацидозі – розвитком метаболічного шоку (табл. 86).

Таблиця 86

Клінічні прояви лактатацидозу у хворих з мітохондріальними цитопатіями

Система організму	Патогенетичні механізми	Клінічні прояви
Центральна нервова система	Підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів Na^+ , Cl^- у нейронах, що призводить до притока H_2O та набухання клітин	Ознаки набряку мозку
Серцево-судинна система	Збільшення концентрації протонів у міжклітинному просторі пригнічує приплив іонів Ca^{2+} у кардіоміоцити та зумовлює зниження їх контрактильності. Ацидоз знижує чутливість стінок артеріальних судин до дії катехоламінів, що призводить до розширення артеріальних судин. Збільшення концентрації H^+ інгібує проведення збудження по провідній системі серця	Розвиток серцевої недостатності, аритмій, зниження артеріального тиску
Дихальна система	Збільшення концентрації H^+ стимулює периферичні та центральні хеморецептори	Тахіпное, порушення ритму дихання
Ендокринна система	Порушення чутливості клітин до інсуліну, асоційоване з рН-залежним зв'язуванням інсуліну з його рецептором	Інсулінорезистентність.
Імунна система	Пригнічення активності імуніцитів	Підвищена сприйнятливість до бактеріальних інфекцій

Підвищений рівень молочної кислоти в сироватці крові вище за 4 ммоль/л асоційований з високим ризиком передчасної смерті, незалежно від наявності органної недостатності у хворих. Смертність хворих, у яких спостерігається тяжка гіперлактатемія (>10 ммоль/л) протягом понад 24 години, становить 96,8 %.

Рекомендована література

1. Foucher CD, Tubben RE, Bryan-Irving S. Lactic Acidosis (Nursing). 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 33760506.
2. Zanza C, Facelli V, Romenskaya T, Bottinelli M, Caputo G, Piccioni A, Franceschi F, Saviano A, Ojetti V, Savioli G, Longhitano Y. Lactic Acidosis Related to Pharmacotherapy and Human Diseases. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Nov 30;15(12):1496. doi: 10.3390/ph15121496. PMID: 36558947; PMCID: PMC9787936.
3. See KC. Metformin-associated lactic acidosis: A mini review of pathophysiology, diagnosis and management in critically ill patients. World J Diabetes. 2024 Jun 15;15(6):1178–1186. doi: 10.4239/wjd.v15.i6.1178. PMID: 38983827; PMCID: PMC11229964.
4. Foucher CD, Tubben RE. Lactic Acidosis. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29262026.

3.2. НЕІНВАЗИВНИЙ МЕТОД ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ ДИХАЛЬНОГО ЛАНЦЮГА МІТОХОНДРІЙ

3.2.1. РЕСПІРОМЕТРІЯ

Для вимірювання активності МДЛ *in vivo* розроблено метод респірометрії. В основі цього методу лежить киснезалежність оптичних властивостей триплетного протопорфірину IX (PpIX-TSLT). Наразі розроблені шкірна респірометрія та респірометрія

високої роздільної здатності. Шкірна респірометрія дозволяє вимірювати парціальний тиск O_2 (міто- pO_2) і обсяг (споживання) O_2 (міто- VO_2) в мітохондріях клітин шкіри, а респірометрія високої роздільної здатності дозволяє з високою точністю визначити споживання кисню лімфоцитами. Для дослідження споживання кисню використовують різні респірометри, наприклад, шкірна респірометрія може проводитися за допомогою пристрою PpIX-TSLT, а респірометрія високої роздільної здатності – за допомогою пристрою Oxugraph-2k. У хворих з ПМЦ спостерігається високий рівень значень міто- pO_2 або міто- VO_2 . Референтні значення міто- pO_2 становлять 44 ± 17 мм рт. ст., а міто- VO_2 – 58 ± 23 мм рт. ст. при температурі $34^\circ C$.

3.3. БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Початковий спектр біохімічних досліджень у хворих з ПМЦ включає: визначення трансаміназ, альбуміну, молочної, піровиноградної кислот, креатинфосфокінази, креатину, ацилкарнітинів, амінокислот у сироватці крові та органічних кислот у сечі. Найпоширенішими тестами при первинній діагностиці ПМЦ вважають визначення рівня вмісту молочної та піровиноградної кислот, карнітину, ацилкарнітинів, амінокислот у сироватці крові, спинномозкової рідини, сечі та екскреції органічних кислот із сечею (табл. 87).

Таблиця 87

Основні біомаркери мітохондріальних захворювань та їх діагностичні й референсні значення [Boenzi S., Diodato D., 2018]

Біомаркер	Діагностичні та референсні значення					
	У сироватці крові (ммоль/л)		У сечі (мкмоль /л)		У спинномозковій рідині (ммоль/л)	
	Діагностичне значення	Референсне значення	Діагностичне значення	Референсне значення	Діагностичне значення	Референсне значення
Лактат	>2,0	0,45–1,80	>350 (у дітей <2 місяців) >300 (у дітей віком від 2 місяців до 2 років) >130 (у дітей >2 років та дорослих)	<270 <200 <85	>2,0	1,10–1,70
Пірувати	>0,13	0,06–0,10			>0,20	0,08–0,14
Вільний L-карнітин	↓	0,025–0,05				
Загальний карнітин (карнітин та ацилкарнітини)		0,05–0,07				
Креатин	>0,12	0,26–0,95				
Аланін	>0,450	0,15–0,45	>300 (у дітей віком до 6 місяців) >150 (у дітей старших за 6 місяців)	70–250 (у дітей молодших за 6 місяців) 35–165 (у дітей віком від 6 місяців)		
3-метилглутатенова кислота			>25	<20		
Етилмалонова кислота			>25	0–15		
Метилмалонова кислота			10–500	1–13		

3.3.1. МАРКЕРИ МІТОХОНДРІАЛЬНОГО ЕНЕРГЕТИЧНОГО ДИСБАЛАНСУ

3.3.1.1. Молочна кислота

Більшість ПМЦ характеризуються підвищенням рівня вмісту молочної кислоти в сироватці крові та спинномозковій рідині. При анаеробному диханні піруват під дією піруватдегідрогенази перетворюється на ацетил-КоА, який надалі окислюється до CO_2 і H_2O в циклі Кребса, забезпечуючи продукцію АТФ. Дефекти МДЛ компенсуються посиленням активності молекулярних механізмів анаеробного шляху, що призводить до продукції молочної кислоти. Також порушення утилізації пірувату мітохондріями активує відновлення піровиноградної кислоти в молочну кислоту, посилюючи лактатацидоз. Лактатацидоз при ПМЦ розвивається на тлі підвищення концентрації піровиноградної кислоти. Рівень концентрації молочної кислоти вищий за 2,1 ммоль/л свідчить про наявність мітохондріальної дисфункції, яка може бути зумовлена як первинними, так і вторинними мітохондріальними порушеннями. При первинних порушеннях мітохондріальної енергозабезпечувальної функції рівень молочної кислоти зазвичай перевищує референтні значення у 2 та більше разів. Постпрандіальний рівень концентрації молочної кислоти діагностично більш значущий, ніж вміст молочної кислоти в сироватці крові, взятої натщесерце. При ПМЦ фізичне навантаження (15 Вт протягом 15 хвилин) призводить до підвищення рівня лактатацидозу. Чутливість та специфічність цього тесту становлять 34–62 % та 83–100 % відповідно. Необхідно враховувати, що лактатацидоз може бути обумовлений гіпоксією, септичними станами, серцевою, нирковою недостатністю, синдромом короткої кишки, злоякісними новоутвореннями, порушеннями циклу Кребса обміну глікогену, циклу сечовини та дефіцитом вітаміну B_1 .

3.3.1.2. Піровиноградна кислота

Підвищення рівня концентрації піровиноградної кислоти свідчить про дефекти піруватдегідрогенази та піруваткарбоксилази. Високий рівень вмісту пірувату в сироватці крові специфічний для синдрому MIRAS.

Вважають, що при підвищеному вмісті молочної кислоти підвищення співвідношення рівня концентрації молочної та піровиноградної кислоти (>20) є надійним критерієм діагностики порушень МДЛ.

3.3.1.3. Креатин

Одним з діагностично важливих маркерів мітохондріальної дисфункції є рівень вмісту креатину (N-аміноімінометил-N-метилгліцин) у сироватці крові. Креатин здійснює переміщення фосфатної групи з мітохондрії до цитоплазми клітини. У мітохондрії креатин за допомогою креатинкінази конверсується в креатинфосфат, який переміщається в цитоплазму клітини, де віддає свою фосфатну групу молекулі АДФ, тим самим відновлюючи рівень АТФ для задоволення енергетичних анаеробних потреб клітини. Креатин особливу роль відіграє в міоцитах, кардіоміоцитах та гепатоцитах. Порушення енергозабезпечення зумовлює накопичення креатину. Однак рівень креатину в сироватці крові не характеризується високими значеннями чутливості та специфічності при діагностиці ПМЦ. Показано, що підвищення вмісту креатину в сироватці відзначається лише у 26,5 % хворих з первинними порушеннями мітохондріальної функції.

3.3.1.4. Карнітин та ацилкарнітини

Джерелами L-карнітину (1–3-гідрокси-4-N, N, N-триметиламінобутирату) є невегетаріанські харчові продукти (червоне м'ясо, риба, птиця, молочні продукти) та ендогенний синтез з лізину та метіоніну, який починає епсилон триметиллізингідроксилазу (trimethyl lysine hydroxylase, epsilon – TMLHE) і завершує γ -бутіробетайнігідроксилаза 1 (gamma-butyrobetain

ehydroxylase 1 – BBOX1). Карнітин харчових продуктів всмоктується у травному тракті та доставляється до клітини по кровоносному руслу. Транспортування L-карнітину через цитоплазматичну мембрану клітини здійснюється Na-залежним переносником органічних катіонів / карнітину (solute carrier family 22 member 5 – SLC22A5). Основною функцією L-карнітину є імпорт довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії, де вони піддаються β-окисленню. Необхідність існування спеціалізованого транспортного механізму для довголанцюгових жирних кислот обумовлена тим, що ці кислоти, на відміну від коротколанцюгових жирних кислот, не мають здатності вільно дифундувати через мембрану мітохондрій. Імпорт довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії здійснюється в кілька етапів. Спочатку довголанцюгові жирні кислоти, розташовані в цитоплазмі клітини, під впливом ацил-КоА-синтази конверсуються в довголанцюгові ацил-КоА. Надалі ацильні групи довголанцюгових ацил-КоА переносяться карнітинпальмітоїлтрансферазою CPT1 на L-карнітин, що зумовлює утворення довголанцюгових ацилкарнітинів. Утворені ацилкарнітини транспортуються транслоказою CACT/SLC25A20 на внутрішній бік IMM, де під впливом CPT2 вони розщеплюються на вільний карнітин та довголанцюгові ацил-КоА. Вільний карнітин експортується з мітохондрій, а ацил-КоА окислюються до ацетил-КоА і надходять у цикл Кребса. Дефіцит активності МДЛ спричиняє накопичення довголанцюгових ацилкарнітинів.

Визначення рівня вмісту L-карнітину та ацилкарнітинів рекомендують проводити в неонатальному періоді життя. Значне зниження рівня концентрації L-карнітину свідчить про мутації генів *BBOX1*, *TMLHE*, *SLC22A5*, *SLC25A20*, *CPT2*, *ACADVL*, *ACADM*, *ACADS*, *HADHA*, *HADH*, *NADK2*, *HADHB*, а підвищення вмісту L-карнітину в сироватці крові характерне для дефіциту CPT1 (табл. 88).

Таблиця 88

Біохімічні маркери при дефектах карнітинової системи
[Ruiz-Sala P. та співавт., 2021, модифікація]

Дефектний компонент карнітинової системи	Ген	Рівень вільного L-карнітину в сироватці крові	Рівень ацилкарнітинів у сироватці крові
Транспортер карнітину	<i>SLC22A5</i>	↓	↓C2, C3, C16, C18, C18:1
Карнітинпальмітоїлтрансфераза 1	<i>CPT1A</i>	↑↑	↓C16, C18, C18:1, C18:2
Карнітин-ацилкарнітин-трансфераза	<i>SLC25A20</i>	↓	↑C14, C16, C16:1, C16-DC, C18, C18:1, C18:2, C18:1-DC ↓C2
Карнітинпальмітоїлтрансфераза 2	<i>CPT2</i>	↓	C6-DC, C8-DC, C12, C14, C16, C16:1, C16-DC, C18, C18:1, C18:2, C18:1-DC ↓C2
Ацил-КоА-дегідрогеназа жирних кислот з дуже довгим ланцюгом	<i>ACADVL</i>	↓	↑C12, C12:1, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2
Ацил-КоА-дегідрогеназа середньоланцюгових жирних кислот	<i>ACADM</i>	↓	↑C6, C8, C3-DC, C5-DC, C10, C10:1
Ацил-КоА-дегідрогеназа коротколанцюгових жирних кислот	<i>ACADS</i>	↓	↑C4
Мітохондріальний трифункціональний білок	<i>HADHA</i>	↓	↑C14, C14:1, C14:2, C16:1, C16-ОН, C16:1-ОН, C18-ОН, C18:1-ОН, C18:2-ОН
3-гідроксацил-КоА-дегідрогеназа	<i>HADH</i>	↓	↑C4-ОН, C6-ОН
2,4-діеноіл-КоА-редуктаза	<i>NADK2</i>	↓	↑C10:2
Довголанцюгова 3-кетоацил-КоА-тіолаза	<i>HADHB</i>	Норма	↑C14:1, C16:1, C16ОН, C18:1ОН

У хворих з мітохондріальними міопатіями спостерігається підвищення концентрації в сироватці крові довголанцюгових ацилкарнітинів: 3-гідрокситетрадеценікарнітинів (C14:0-ОН, C14:1-ОН), 3-гідроксигексадеценікарнітину (C16:1-ОН) і 3-гідроксиоктадеценікарнітину (C18:1-ОН).

3.3.1.5. Амінокислоти

Патогномонічною ознакою для багатьох ПМЦ вважають підвищення вмісту в сироватці крові деяких амінокислот, таких як: аланін, гліцин, пролін, треонін, лейцин, ізолейцин, валін. Високий рівень вмісту аланіну (>450 мкмоль/л) у сироватці крові, взятої натще, свідчить про високу ймовірність наявності мітохондріальної дисфункції. Гіпераланінемія є маркером накопичення пірувату та часто спостерігається при порушеннях МДЛ. Однак гіпераланінемія може супроводжувати гіперінсулінізм, септичні стани та хронічний дефіцит тіаміну.

Дослідження концентрації амінокислот у сечі використовують для діагностики мітохондріальних тубулопатій.

3.3.1.6. Коензим Q10

Визначення рівня вмісту CoQ_{10} у сироватці крові та тканинах дозволяє діагностувати як первинний, так і вторинний дефіцит CoQ_{10} . Для визначення вмісту CoQ_{10} у сироватці використовують рідинну хроматографію високого тиску, а в тканинах – тандемну мас-спектрометрію.

3.3.2. МАРКЕРИ ІНТЕГРОВАНОЇ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ НА СТРЕС

Інтегрована мітохондріальна реакція на стрес (ISR^{mt}) є основним шляхом клітинної адаптації в умовах дефіциту активності МДЛ. Вважають, що ISR^{mt} являє собою «мітогормезис», результат якого залежить від тяжкості стресу. Помірний стрес стимулює мітохондріально-опосередковану цитопротекцію, яка сприяє

збереженню протеостазу та виживанню клітин, а тяжкий стрес призводить до загибелі клітин. Так, розвиток стресу супроводжується надмірною генерацією АКМ мітохондріальним дихальним ланцюгом, що приводить до ушкодження мітохондріальних білків, у тому числі протеїнів комплексів OXPHOS. Пошкодження протеїнів комплексів OXPHOS сприяє ще більшому посиленню генерації АКМ. Високий рівень генерації АКМ також викликає пошкодження структури молекул мтДНК, що створює дисбаланс протеїнів мітохондріального та ядерного генезу, індуюючи нуклеарну транслокацію фактора транскрипції ATF5, який, зв'язуючись з елементом відповіді мітохондріального не згорнутого білка (mitochondrial unfolded protein response element – MURE), ініціює транскрипцію генів ядерної ДНК, які беруть участь у UPR^{mt}, включаючи гени протеїнів HSP60, HSP10 та LONP1. Шаперони HSP60 та HSP10 сприяють правильному фолдингу білків, а мітохондріальна Іон-пептидаза LONP1 розщеплює та руйнує пошкоджені протеїни. Таким чином, молекулярні компоненти UPR^{mt}, підтримуючи протеостаз та цілісність мітохондрій, сприяють виживанню клітин. Тяжкий стрес супроводжується значним пошкодженням протеїнів комплексів OXPHOS, яке супроводжується зниженням продукції АТФ, енергетичною недостатністю та загибеллю клітини. У реакції мітохондрій на стрес беруть участь численні протеїни (табл. 89).

Таблиця 89

Біохімічні маркери при дефектах карнітинової системи
[Patergnani S. та співавт., 2022]

Процес	Білок	Функція
Мітохондріальна динаміка	DRP1	Поділ мітохондрії
	MID49 та MID51	Адаптери DRP1
	MFNs	Злиття мітохондрій
	OPA1	Злиття мітохондрій
	SLC25	Злиття мітохондрій
	BAX	Опосередковує поділ мітохондрії, опосередкований DRP1, та інгібує злиття мітохондрій, опосередковане MFN2

Процес	Білок	Функція
Мітохондріальна динаміка	PHB	Стабілізує ізоформу L-OPA1
	OMA1 та YME1L	Процесингує розщеплення OPA1
	Кардіоліпін	Процесингує розщеплення OPA1 та регулює оборот OMA1
	GSH	Модифікує дисульфідні зв'язки MFN
Мітофагія	PTEN-Parkin	Позитивні регулятори мітофагії
	TIM23/TOM комплекс	Регулюють транслокацію PINK1 у мітохондріях
	MFN	Мітохондріальна мета Parkin
	LC3, NDP52, оптиневрин та p62	Рецептори мітофагії
	OMA1	Імпортують PINK1 у мітохондрії незалежно від TIM23/TOM
	FUNDC1, NLRX1, NIX/BNIP3L та кардіоліпін	Регулюють PINK1-Parkin-незалежну мітофагію
	AMPK	Позитивний регулятор аутофагії та мітофагі
UPR ^{mt}	Ubl-5, dve-1 та atfs-1	Регулюють UPR ^{mt} у <i>C. elegans</i>
	ATF5, CHOP та ATF4	Основні регулятори UPR ^{mt} у ссавців
	elF2	Регулюють інтегровану реакцію ссавців на стрес
	CLPP, HSP60 та YME1L	UPR ^{mt} маркерних генів
	Рецептор естрогену альфа, HTRA2, SIRT3, та FOXO	Регулятори CHOP-ATF5-незалежного UPR ^{mt}
Мітозапалення	mtDNA, ROS, Ca ²⁺ та кардіоліпін	DAMP, що вивільняється з мітохондрій під час запальних станів, які шкідливі для мітохондрій
	PRRs	Рецептори, що експресуються на мікроглії, астроцитах та макрофагах, які розпізнають мітохондріальний DAMP
	MDV	Везикулярна система для вивільнення мітохондріального DAMP
	NLRP3 інфламасома	Активується мітохондріальним DAMP
	Кардіоліпін	Потрібно для стикування NLRP3 з мітохондріям

Процес	Білок	Функція
Апоптоз	Cyt c та Smac/DIABLO	IMS-резидентні проапоптотичні фактори, що вивільняються в цитозоль після апоптотичних стимулів
	CAS-9 та APAF	Цитозольні інтерактори Cyt c
	Ca ²⁺	Позитивні модулятори апоптозу
	MPT	Зміна проникності IMS
	BCL2 та BCL-XL	Антиапоптотичний фактор
	BAX	Проапоптотичний фактор
	CAS-3	Виконавча каспаза
	P38K та tBID	Активатор BAX
	CAS-8	Опосередковує розщеплення BID у tBID
	FAS/FASL	Активує CAS-8

Рівень активації ISR^{mt} пов'язаний зі ступенем як зниження концентрації актин-зв'язуючого білка гельсоліна, так і підвищення вмісту факторів росту FGF-21 та GDF-15 сироватці крові.

3.3.2.1. Гельсолін

Гельсолін (gelsolin – GSN) являє собою цитоплазматичний протеїн, який переважно бере участь у ремоделюванні цитоскелета, визначаючи рухливість та форму клітин. На відміну від більшості внутрішньоклітинних протеїнів GSN характеризується наявністю секреторної ізоформи – плазмового гельсоліну (plasma isoform gelsolin – pGSN), яка присутня в сироватці крові, спинно-мозковій рідині, молоці, сечі. Основними продуцентами ізоформи pGSN є міоцити скелетних м'язів, кардіоміоцити, гладком'язові клітини, нейрони головного мозку. Рівень продукції pGSN значно знижується в умовах стресових реакцій та підвищується при рабдоміолізі та сімейному амілоїдозі фінського типу. Ізоформа pGSN вважається біомаркером запальних, аутоімунних, нейродегенеративних захворювань, патологій, що супроводжуються ураженням м'язів, у тому числі мітохондріальних міопатій.

При міопатіях рекомендується визначення рівня концентрації pGSN у плазмі крові, значення якого нижче за 252 мкг/мл, вва-

жають, свідчить про мітохондріальну дисфункцію. Чутливість та специфічність маркера рGSN при діагностиці ПМЦ становлять 66,1 % та 98,2 % відповідно.

3.3.2.2. Фактор росту фібробластів 21 та фактор росту і диференціювання 15

Біомаркерами мітохондріальних міопатій вважають фактор росту фібробластів FGF-21; фактор росту та диференціювання GDF-15. Якщо рівні концентрації FGF-21 та GDF-15 у сироватці крові перевищують значення 200 пг/мл та 550 пг/мл, відповідно, то це свідчить про наявність ПМЦ. Як біомаркери мітохондріальних міопатій фактори FGF-21 і GDF-15 мають достатню ефективність. Чутливість та специфічність біомаркерів FGF-21 та GDF-15 становлять 61,7 %, 83,9 %; 67,8 %, 92,3 % відповідно. Вважають, що діагностична ефективність біомаркера FGF-21 вірогідно перевищує таку для гіперлактат- і гіперпіруватемії. Зокрема, продемонстровано, що у хворих із синдромом гепато-енцефалопатії Альперса–Гуттенлохера і з тяжкою недостатністю цитохром с оксидази, для яких не характерний виражений лактатацидоз, відзначається діагностично значуще підвищення концентрації FGF-21 у сироватці крові. Неміопатичні ПМЦ, такі як: синдром LHON, ізольована несиндромальна нейросенсорна глухота, синдром MELAS, асоційований з мутацією m.3243A>G, не супроводжуються діагностично значущим підвищенням концентрації FGF-21 у сироватці крові. Необхідно враховувати, що надлишкова продукція FGF-21 може спостерігатися не тільки при первинних мітохондріальних дефектах, а й при ожирінні, ЦД, хронічному захворюванні нирок.

3.3.3. РІЗНІ БІОМАРКЕРИ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

3.3.3.1. Органічні кислоти в сечі

Для численних ПМЦ характерно посилення екскреції органічних кислот із сечею. Найверифікованишим методом аналізу органічних кислот сечі є газова хроматографія-мас-спектрометрія.

Більшість ПМЦ супроводжується підвищенням екскреції фумарату та малату із сечею. Підвищений рівень екскреції молочної кислоти з сечею патогномонічний для дефіциту активності комплексів I та II, 3-метилглутаконової кислоти – для дефіциту активності комплексів IV та V МДЛ та порушень метаболізму лейцину.

Високий рівень концентрації метилмалонової кислоти в сироватці крові та сечі є біомаркером енцефаломіопатій з метилмалоновою ацидурією, спричинених мутаціями генів *SUCLA1*, *SUCLA2*. Ізольована метилмалонова ацидурія (понад 10–500 мкмоль/л) може бути асоційована з мутаціями генів *MMUT*, *MMAA*, *MMAV*, *MMADHC*, *PCCA*, *PCCB*, не пов'язаних з мітохондріальною дисфункцією.

Наявність підвищеної екскреції етилмалонової кислоти (>25 мкмоль) прямо свідчить про етилмалонову ацидурію, спричинену мутаціями гена *ETHE1*.

Ізовалеріанова ацидемія є аутосомно-рецесивним захворюванням, яке обумовлено мутаціями гена ізовалерил-КоА-дегідрогенази (isovaleryl-CoA dehydrogenase – IVD). Високий рівень екскреції гідроксизовалеріанової кислоти характерний для захворювань, викликаних мутаціями генів *BTD*, *HLCS*, *TPK1*.

Показано, що 2-оксоадипінова та 2-аміноадипінова ацидурія може спостерігатися при синдромі Кернса–Сейра.

3.3.3.2. МікроРНК

Певні мікроРНК є високозначущими діагностичними біомаркерами деяких ПМЦ (табл. 90).

Таблиця 90

Діагностичні сигнатури miR ПМЦ

Метаболічні захворювання	Діагностично значущі зміни вмісту miR у сироватці крові	Порогове значення	Чутливість та специфічність
Атаксія Фрідрейха	↑miR-15a-5p	00	52,4 % та 68,7 %
	↑miR-21-5p	0,2 3	81,1 % і 90,4 %
	↑miR-23a-3p	0,08	81,0 % і 76,1 %
	↑miR-24-3p	0,40	81,1 % і 90,4 %
	↑miR-26a-5p	0,01	57,1 % та 81,0 %
	↑miR-29a-3p	17,70	81,0 % та 57,1 %
	↑miR-223-3p	10,40	8 5,7 % та 87,7 %
Синдром MELAS.	↓miR-671-3p, miR-2276		
	↑miR-29 b, miR-34a		
	↑miR-431		
	↑miR-299-3p		
	↑miR-9/9*		
	↓miR-27b-3p	0,93	96,4 % та 64,7 %
	↑miR-9/9*		
Синдром MELAS, спричинений мутацією m.3243 A >G	↑miR-34a-5p, miR-192-5p, miR-194-5p		
Синдром MERRF	↑miR-181a, miR-181b		
Синдром MNGIE			
Синдром LHON			

Рекомендована література

1. Almannai M, Alfadhel M, El-Hattab AW. Carnitine Inborn Errors of Metabolism. *Molecules*. 2019 Sep 6;24(18):3251. doi: 10.3390/molecules24183251. PMID: 31500110; PMCID: PMC6766900.
2. Bax BE. Biomarkers in Rare Diseases 2.0. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 21;23(9):4582. doi: 10.3390/ijms23094582. PMID: 35562973; PMCID: PMC9104062.
3. Boenzi S, Diodato D. Biomarkers for mitochondrial energy metabolism diseases. *Essays Biochem*. 2018 Jul 20;62(3):443–454. doi: 10.1042/EBC20170111. PMID: 29980631.
4. Burtscher J, Soltany A, Visavadiya NP, Burtscher M, Millet GP, Khoramipour K, Khamoui AV. Mitochondrial stress and mitokines in aging. *Aging Cell*. 2023 Feb;22(2): e13770. doi: 10.1111/ace1.13770. Epub 2023 Jan 15. PMID: 36642986; PMCID: PMC9924952.
5. Catanesi M, d'Angelo M, Tupone MG, Benedetti E, Giordano A, Castelli V, Cimini A. MicroRNAs Dysregulation and Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 20;21(17):5986. doi: 10.3390/ijms21175986. PMID: 32825273; PMCID: PMC7504116.
6. Dantham S, Srivastava AK, Gulati S, Rajeswari MR. Differentially Regulated Cell-Free MicroRNAs in the Plasma of Friedreich's Ataxia Patients and Their Association with Disease Pathology. *Neuropediatrics*. 2018 Feb;49(1):35–43. doi: 10.1055/s-0037-1607279. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29179232.
7. Di Stadio A, Pegoraro V, Giaretta L, Dipietro L, Marozzo R, Angelini C. Hearing impairment in MELAS: new prospective in clinical use of microRNA, a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Feb 21;13(1):35. doi: 10.1186/s13023-018-0770-1. PMID: 29466997; PMCID: PMC5822652.
8. Di Stadio A, Pegoraro V, Giaretta L, Dipietro L, Marozzo R, Angelini C. Hearing impairment in MELAS: new prospective in clinical use of microRNA, a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Feb 21;13(1):35. doi: 10.1186/s13023-018-0770-1. PMID: 29466997; PMCID: PMC5822652.
9. Dimou A, Tsimihodimos V, Bairaktari E. The Critical Role of the Branched Chain Amino Acids (BCAAs) Catabolism-Regulating

- Enzymes, Branched-Chain Aminotransferase (BCAT) and Branched-Chain α -Keto Acid Dehydrogenase (BCKD), in Human Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 5;23(7):4022. doi: 10.3390/ijms23074022. PMID: 35409380; PMCID: PMC8999875.
10. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Biomarkers for Detecting Mitochondrial Disorders. *J Clin Med.* 2018 Jan 30;7(2):16. doi: 10.3390/jcm7020016. PMID: 29385732; PMCID: PMC5852432.
 11. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, Dixon M, Grünert SC, Grunewald S, Haliloglu G, Hochuli M, Honzik T, Karall D, Martinelli D, Molema F, Sass JO, Scholl-Bürgi S, Tal G, Williams M, Huemer M, Baumgartner MR. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2021 May;44(3):566–592. doi: 10.1002/jimd.12370. Epub 2021 Mar 9. Erratum in: *J Inherit Metab Dis.* 2022 Jul;45(4):862. PMID: 33595124; PMCID: PMC8252715.
 12. Harms FA, Stolker RJ, Mik EG. Cutaneous Respirometry as Novel Technique to Monitor Mitochondrial Function: A Feasibility Study in Healthy Volunteers. *PLoS One.* 2016 Jul 25;11(7): e0159544. doi: 10.1371/journal.pone.0159544. Erratum in: *PLoS One.* 2016 Sep 15;11(9): e0163399. Harms, Floor [corrected to Harms, Floor Anneleen]; Mik, Egbert [corrected to Mik, Egbert Gezinus]. PMID: 27455073; PMCID: PMC4959702.
 13. Hubens WHG, Vallbona-Garcia A, de Coo IFM, van Tienen FHJ, Webers CAB, Smeets HJM, Gorgels TGMF. Blood biomarkers for assessment of mitochondrial dysfunction: An expert review. *Mitochondrion.* 2022 Jan;62:187–204. doi: 10.1016/j.mito.2021.10.008. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34740866.
 14. Jena J, García-Peña LM, Pereira RO. The roles of FGF21 and GDF15 in mediating the mitochondrial integrated stress response. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Sep 25;14:1264530. doi: 10.3389/fendo.2023.1264530. PMID: 37818094; PMCID: PMC10561105.
 15. Keyfi F, Lukacs Z, Varasteh A. A Description of Reference Ranges for Organic Acids in Urine Samples from A Pediatric Population in Iran. *Rep Biochem Mol Biol.* 2017 Oct;6(1):40–50. PMID: 29090228; PMCID: PMC5643446.
 16. Kurihara M, Sugiyama Y, Tanaka M, Sato K, Mitsutake A, Ishiura H, Kubota A, Sakuishi K, Hayashi T, Iwata A, Shimizu J, Murayama K,

- Tsuji S, Toda T. Diagnostic Values of Venous Peak Lactate, Lactate-to-pyruvate Ratio, and Fold Increase in Lactate from Baseline in Aerobic Exercise Tests in Patients with Mitochondrial Diseases. *Intern Med*. 2022 Jul 1;61(13):1939–1946. doi: 10.2169/internalmedicine.8629-21. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34840233; PMCID: PMC9334250.
17. Levene M, Enguita FJ, Bax BE. Discovery profiling and bioinformatics analysis of serum microRNA in Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Encephalomyopathy (MNGIE). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2018;37(11):618–629. doi: 10.1080/15257770.2018.1492138. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30587073.
 18. Li X, Yang Y, Zhang B, Lin X, Fu X, An Y, Zou Y, Wang JX, Wang Z, Yu T. Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Sep 1;7(1):305. doi: 10.1038/s41392-022-01151-3. Erratum in: *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Oct 31;7(1):372. doi: 10.1038/s41392-022-01206-5. PMID: 36050306; PMCID: PMC9434547.
 19. Lin Y, Ji K, Ma X, Liu S, Li W, Zhao Y, Yan C. Accuracy of FGF-21 and GDF-15 for the diagnosis of mitochondrial disorders: A meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Jul;7(7):1204–1213. doi: 10.1002/acn3.51104. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32585080; PMCID: PMC7359119.
 20. Maresca A, Del Dotto V, Romagnoli M, La Morgia C, Di Vito L, Capristo M, Valentino ML, Carelli V; ER-MITO Study Group. Expanding and validating the biomarkers for mitochondrial diseases. *J Mol Med (Berl)*. 2020 Oct;98(10):1467–1478. doi: 10.1007/s00109-020-01967-y. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32851462; PMCID: PMC7524861.
 21. Marshall RP, Droste JN, Giessing J, Kreider RB. Role of Creatine Supplementation in Conditions Involving Mitochondrial Dysfunction: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Jan 26;14(3):529. doi: 10.3390/nu14030529. PMID: 35276888; PMCID: PMC8838971.
 22. Mencias M, Levene M, Blighe K, Bax BE, On Behalf Of The Project Group. Circulating miRNAs as Biomarkers for Mitochondrial Neuro-Gastrointestinal Encephalomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 1;22(7):3681. doi: 10.3390/ijms22073681. PMID: 33916195; PMCID: PMC8037498.
 23. Miller MJ, Cusmano-Ozog K, Oglesbee D, Young S; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory analysis of acylcarnitines,

- 2020 update: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021 Feb;23(2):249–258. doi: 10.1038/s41436-020-00990-1. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33071282.
24. Morava E, Oglesbee D. Laboratory and metabolic investigations. *Handb Clin Neurol.* 2023;194:167–172. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00012-9. PMID: 36813311.
25. Neu C, Baumbach P, Plooi AK, Skitek K, Götze J, von Loeffelholz C, Schmidt-Winter C, Coldewey SM. Non-invasive Assessment of Mitochondrial Oxygen Metabolism in the Critically Ill Patient Using the Protoporphyrin IX-Triplet State Lifetime Technique-A Feasibility Study. *Front Immunol.* 2020 May 7;11:757. doi: 10.3389/fimmu.2020.00757. PMID: 32457741; PMCID: PMC7221153.
26. Paredes-Fuentes AJ, Oliva C, Urreizti R, Yubero D, Artuch R. Laboratory testing for mitochondrial diseases: biomarkers for diagnosis and follow-up. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2023 Jun;60(4):270–289. doi: 10.1080/10408363.2023.2166013. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36694353.
27. Patergnani S, Morciano G, Carinci M, Leo S, Pinton P, Rimessi A. The “mitochondrial stress responses”: the “Dr. Jekyll and Mr. Hyde” of neuronal disorders. *Neural Regen Res.* 2022 Dec;17(12):2563–2575. doi: 10.4103/1673-5374.339473. PMID: 35662183; PMCID: PMC9165365.
28. Pecina P, Houštková H, Mráček T, Pecinová A, Nůsková H, Tesařová M, Hansíková H, Janota J, Zeman J, Houštek J. Noninvasive diagnostics of mitochondrial disorders in isolated lymphocytes with high resolution respirometry. *BBA Clin.* 2014 Oct 1;2:62–71. doi: 10.1016/j.bbacli.2014.09.003. PMID: 26675066; PMCID: PMC4633944.
29. Peñas A, Fernández-De la Torre M, Laine-Menéndez S, Lora D, Illescas M, García-Bartolomé A, Morales-Conejo M, Arenas J, Martín MA, Morán M, Domínguez-González C, Ugalde C. Plasma Gelsolin Reinforces the Diagnostic Value of FGF-21 and GDF-15 for Mitochondrial Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 15;22(12):6396. doi: 10.3390/ijms22126396. PMID: 34203775; PMCID: PMC8232645.
30. Pereira RO, Keipert S. Editorial: Role of mitochondrial stress response in metabolic health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Oct 17;15:1504718. doi: 10.3389/fendo.2024.1504718. PMID: 39483983; PMCID: PMC11524899.

31. Pinel J, Bellanger A, Jamet C, Moreau C. Information and Parental Consent for French Neonatal Screening: A Qualitative Study on Parental Opinion. *Int J Neonatal Screen*. 2023 May 3;9(2):26. doi: 10.3390/ijns9020026. PMID: 37218891; PMCID: PMC10204465.
32. Poulsen NS, Madsen KL, Hornsyld TM, Eisum AV, Fornander F, Buch AE, Stemmerik MG, Ruiz-Ruiz C, Krag TO, Vissing J. Growth and differentiation factor 15 as a biomarker for mitochondrial myopathy. *Mitochondrion*. 2020 Jan;50:35–41. doi: 10.1016/j.mito.2019.10.005. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31669236.
33. Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Diseases. *J Clin Med*. 2021 Oct 22;10(21):4855. doi: 10.3390/jcm10214855. PMID: 34768374; PMCID: PMC8584803.
34. Scholle LM, Lehmann D, Deschauer M, Kraya T, Zierz S. FGF-21 as a Potential Biomarker for Mitochondrial Diseases. *Curr Med Chem*. 2018;25(18):2070–2081. doi: 10.2174/0929867325666180111094336. PMID: 29332568.
35. Shatla HM, Tomoum HY, Elsayed SM, Elagouza IA, Shatla RH, Mohsen MM, Hamed AN. Role of plasma amino acids and urinary organic acids in diagnosis of mitochondrial diseases in children. *Pediatr Neurol*. 2014 Dec;51(6):820–5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.08.009. Epub 2014 Aug 27. Erratum in: *Pediatr Neurol*. 2015 Apr;52(4):470. PMID: 25456303.
36. Villani GR, Gallo G, Scolamiero E, Salvatore F, Ruoppolo M. «Classical organic acidurias»: diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med*. 2017 Aug;17(3):305–323. doi: 10.1007/s10238-016-0435-0. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27613073.
37. Wang W, Zhuang Q, Ji K, Wen B, Lin P, Zhao Y, Li W, Yan C. Identification of miRNA, lncRNA and mRNA-associated ceRNA networks and potential biomarker for MELAS with mitochondrial DNA A3243G mutation. *Sci Rep*. 2017 Jan 31;7:41639. doi: 10.1038/srep41639. PMID: 28139706; PMCID: PMC5282567.
38. Zhang B, Chang JY, Lee MH, Ju SH, Yi HS, Shong M. Mitochondrial Stress and Mitokines: Therapeutic Perspectives for the Treatment of Metabolic Diseases. *Diabetes Metab J*. 2024 Jan;48(1):1–18.

doi: 10.4093/dmj.2023.0115. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38173375; PMCID: PMC10850273.

39. Zhou D, Cheng Y, Yin X, Miao H, Hu Z, Yang J, Zhang Y, Wu B, Huang X. Newborn Screening for Mitochondrial Carnitine-Acylcarnitine Cycle Disorders in Zhejiang Province, China. Front Genet. 2022 Mar 14;13:823687. doi: 10.3389/fgene.2022.823687. PMID: 35360862; PMCID: PMC8964036.

3.4. ДОСЛІДЖЕННЯ БІОПТАТУ М'ЯЗІВ

Дослідження біоптату м'язів вважається золотим стандартом діагностики міопатій ПМЦ. М'язові біоптати досліджуються за допомогою гістологічних, спектрофотометричних та генетичних методів. Під час проведення біопсії м'язової тканини рекомендується дотримуватися спеціальних правил забору матеріалу, щоб отримати зразки з максимальною кількістю морфологічно неушкоджених мітохондрій (табл. 91).

Таблиця 91

Особливості біопсії м'язів для діагностики мітохондріальних захворювань [Parikh S., та співавт., 2015]

Технологія біопсії	Обмеження
Рекомендується проведення біопсії м'язів кінцівок, таких як: латеральний широкий м'яз стегна, литковий, дельтоподібний або двоголовий м'яз плеча. Основним скелетним м'язом для проведення біопсії вважають латеральний широкий м'яз стегна. У хворих із зовнішньою офтальмоплегією проводять біопсію екстраокулярних м'язів.	Не рекомендується взяття біоптату: 1) після проведення електроміограми; 2) у субфасціальних та міосухожильних ділянках, у місцях, де встановлювалися ізометричні м'язові затискачі або вводився лідокаїн.
Тканина, отримана під час біопсії, повинна бути швидко заморожена в рідкому азоті, а окремий зразок зафіксований у глутаральдегіді для електронної мікроскопії	Під час проведення біопсії не рекомендується використання електрокоагуляції

Протокол проведення біопсії м'язів наведений на сайті www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20160001249.

3.4.1. ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯЗОВОГО БІОПТАТУ

Особливістю гістологічного дослідження м'язового біоптату у хворих на ПМЦ є використання модифікованого трихромного барвника Гоморі (TRI), нітросинього тетразолію, 3,3'-діамінобензидину, що дозволяють визначити скупчення мітохондрій, активність сукцинатдегідрогенази (SDH) і цитохром с-оксидази (COX) відповідно.

Модифікований трихромний барвник Гоморі диференційовано забарвлює різні морфологічні структури. Він забарвлює сполучну тканину у світло-зелений колір, ядра клітин – у червоно-фіолетовий колір, мітохондрії, саркоплазматичний ретикулум, сарколему – в червоний колір, міофібрили – у зелений колір. Переважне фарбування мітохондрій у червоний колір пов'язане з високим ступенем афінітету компонента TRI хромотрому-2R до сфінгомієліну мітохондріальних мембран. Забарвлення TRI-зразків від хворих з ПМЦ дозволяє виявити м'язові волокна, які характеризуються «розтріскуванням» країв та наявністю в субсарколемальній та інтерміофібрилярній ділянках м'язових волокон регіонів з яскраво-червоним забарвленням. Виникнення регіонів з яскраво-червоним забарвленням обумовлено аномальним скупченням мітохондрій. Такі аберантні волокна дістали назву «рвані червоні волокна» (ragged red fibers – RRF). Показано, що RRF містять 80 % мутантних мітохондріальних геномів.

Ідентифікація SDH за допомогою нітросинього тетразолію надає м'язовим волокнам із надмірним накопиченням «нездорових» мітохондрій вид «рваних синіх волокон» (ragged blue fibres – RBF). При одночасному використанні TRI та нітросинього тетразолію отримують «рвані червоно-сині волокна».

Використання 3,3'-діамінобензидину дозволяє визначити активність COX у м'язових волокнах. Наявність мозаїчного патерну забарвлених у коричневий колір COX-позитивних і блідих незабарвлених COX-негативних волокон кістякових м'язів свід-

чить про ПМЦ. При проведенні послідовної детекції COX та SDH у м'язовому зразку серед коричневих COX-позитивних волокон COX-негативні волокна виділяються синім кольором. Мозаїчний малюнок COX-негативних волокон є маркером гетероплазмії. Відносна кількість COX-негативних волокон пов'язана зі ступенем тяжкості та активністю прогресування захворювання.

Візуалізація феноменів RRF, RBF та COX-негативних волокон наведена на рис. 103.

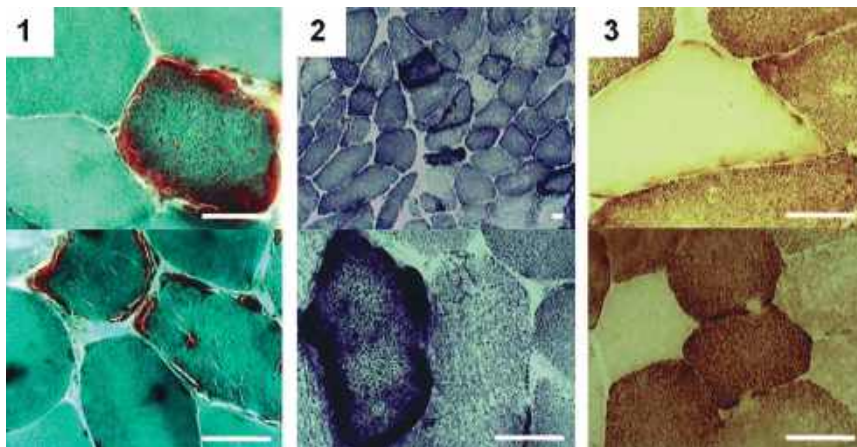


Рис. 103. Гістологічна картина біоптату м'яза хворого з MERRF [Lorenzoni PJ. та співавт., 2014]

Примітка: 1) RRF, пофарбовані модифікованим TR1; 2) RRF при фарбуванні SDH; 3) недостатнє фарбування м'язових волокон (COX-негативні волокна) при дослідженні активності цитохром с оксидази з використанням 3,3'-діамінобензидину.

Вважають, що наявність понад 5 % RRF у хворих будь-якого віку, понад 2 % COX-негативних волокон у хворих до 50-річного віку та понад 5 % COX-негативних волокон у хворих старших за 50-річний вік свідчить про мітохондріальний генез міопатій.

Характер фарбування зрізів м'язових біоптатів дозволяє припускати характер генетичних порушень. Так, наявність COX-

негативних волокон притаманна ПМЦ, викликаних мутаціями генів мтДНК. Водночас ПМЦ, викликані виключно порушеннями мтДНК, не супроводжуються зниженням фарбування SDH, оскільки компоненти комплексу II кодуються лише генами ядерної ДНК. Таким чином, комбінація COX-негативних волокон у поєднанні з фарбуванням SDH («рвані червоно-сині волокна») свідчать про порушення мтДНК, які впливають на синтез білка.

Феномен RRF патогномічний для синдромів MELAS, MERRF, KSS і може зустрічатися у хворих з синдромами CPEO LHON, NARP, первинним дефіцитом CoQ_{10} , міопатіями, асоційованими з виснаженням мтДНК та дефектами комплексів I, III та IV, які викликані мутаціями генів мтДНК. При ПМЦ, спричинених мутаціями генів компонентів комплексів I, III та IV ядерної ДНК, RRF зазвичай не ідентифікуються.

Зниження інтенсивності фарбування SDH свідчить про дефекти субодиноць комплексу II.

Наявність COX-негативних волокон характерна для синдромів MERRF, KSS, CPEO, MTDPS та інших захворювань, зумовлених мутаціями генів субодиноць комплексу IV.

3.4.2. БІОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСІВ ДИХАЛЬНОГО ЛАНЦЮГА У БІОПТАТАХ М'ЯЗІВ

Дослідження активності комплексів I, II, III та IV МДЛ у тканині кісткових м'язів проводиться за допомогою спектрофотометрії. Активність комплексу I (НАДН: убіхіноноксидоредуктази) вимірюють за швидкістю ротенон-чутливого окислення НАДН при довжині хвилі 340 нм; комплексу II (сукцинатдегідрогенази) – за швидкістю сукцинатзалежного відновлення дитіо-біс-2-нітробензойної кислоти теноїлтрифторацетоном при довжині хвилі 600 нм; комплексу III (убіхінол-цитохром c редуктази) – за швидкістю антимицину чутливого відновлення цитохрому C при довжині хвилі 550 нм; комплексу IV (цитохром c-оксидази) – за швидкістю відновлення цитохрому C, чутливого до окислення ціані-

дом калію, при довжині хвилі 550 нм. Активність комплексу V (АТФ-синтази) визначають за допомогою спектрофотометрії та синього електрофорезу в нативному поліакриламідному гелі (lue native polyacrylamide gel electrophoresis – BN-PAGE). Активність ферменту МДЛ виражається або відносним вмістом білка, або як відношення його активності до активності маркерного мітохондріального ферменту цитратсинтази.

Рекомендована література

1. Ahmed ST, Craven L, Russell OM, Turnbull DM, Vincent AE. Diagnosis and Treatment of Mitochondrial Myopathies. *Neurotherapeutics*. 2018 Oct;15(4):943–953. doi: 10.1007/s13311-018-00674-4. PMID: 30406383; PMCID: PMC6277287.
2. Barrientos A, Fontanesi F, Díaz F. Evaluation of the mitochondrial respiratory chain and oxidative phosphorylation system using polarography and spectrophotometric enzyme assays. *Curr Protoc Hum Genet*. 2009 Oct; Chapter 19: Unit19.3. doi: 10.1002/0471142905.hg1903s63. PMID: 19806590; PMCID: PMC2771113.
3. Bourgeois JM, Tarnopolsky MA. Pathology of skeletal muscle in mitochondrial disorders. *Mitochondrion*. 2004 Sep;4(5–6):441–52. doi: 10.1016/j.mito.2004.07.036. PMID: 16120405.
4. Gan Z, Fu T, Kelly DP, Vega RB. Skeletal muscle mitochondrial remodeling in exercise and diseases. *Cell Res*. 2018 Oct;28(10):969–980. doi: 10.1038/s41422-018-0078-7. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30108290; PMCID: PMC6170448.
5. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, Silvado CE, Werneck LC. When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) be the diagnosis? *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Oct;72(10):803–11. doi: 10.1590/0004-282x20140124. PMID: 25337734.:
6. Meola G, Bugiardini E, Cardani R. Muscle biopsy. *J Neurol*. 2012 Apr;259(4):601–10. doi: 10.1007/s00415-011-6193-8. Epub 2011 Jul 30. PMID: 21805256.
7. Turton N, Cufflin N, Dewsbury M, Fitzpatrick O, Islam R, Watler LL, McPartland C, Whitelaw S, Connor C, Morris C, Fang J, Gartland O, Holt L, Hargreaves IP. The Biochemical Assessment of Mitochondrial

Respiratory Chain Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 5;23(13):7487. doi: 10.3390/ijms23137487. PMID: 35806492; PMCID: PMC9267223.

8. Wu MJ, Liao WA, Lin PY, Sun YT. Muscle Biopsy: A Requirement for Precision Medicine in Adult-Onset Myopathy. *J Clin Med.* 2022 Mar 13;11(6):1580. doi: 10.3390/jcm11061580. PMID: 35329906; PMCID: PMC8951002.

3.5. НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЯ

У хворих з клінічними проявами ураження центральної нервової системи та підозрою на наявність ПМЦ рекомендується проведення комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії головного мозку.

Класичними проявами ураження головного мозку при синдромальних ПМЦ є інсультподібні ураження несудинного генезу, дифузне ураження білої речовини та двостороннє ураження глибоких ядер сірої речовини в базальних гангліях, середньому мозку або стовбурі мозку. Деякі синдромальні ПМЦ супроводжуються характерними ураженнями головного мозку. Наприклад, класичним проявом синдрому Лея є симетричне ураження базальних гангліїв та стовбура головного мозку; синдрому MELAS – фокальні ураження головного мозку несудинної локалізації; синдрому Кернса–Сейра – двостороннє ураження сочевицеподібного ядра, таламуса, хвостатого ядра, зубчастого ядра мозочка, чорної субстанції; синдрому MNGIE – дифузне та зливне ураження білої речовини, ураження мозолистого тіла, внутрішньої капсули, смугастого тіла, таламуса, мосту та мозочка; синдрому LHON – центральний некроз зорового нерва.

Однак нейровізуалізація сама по собі не є критерієм діагностики ПМЦ.

Рекомендована література

1. Alves CAPF, Gonçalves FG, Grieb D, Lucato LT, Goldstein AC, Zuccoli G. Neuroimaging of Mitochondrial Cytopathies. *Top Magn Reson Imaging*. 2018 Aug;27(4):219–240. doi: 10.1097/RMR.000000000000173. PMID: 30086109.
2. Alves CAPF, Whitehead MT. Advancing the neuroimaging diagnosis and understanding of mitochondrial disorders. *Neurotherapeutics*. 2024 Jan;21(1): e00324. doi: 10.1016/j.neurot.2024.e00324. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38306952; PMCID: PMC10903090.
3. Distelmaier F, Klopstock T. Neuroimaging in mitochondrial disease. *Handb Clin Neurol*. 2023;194:173–185. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00016-6. PMID: 36813312.
4. Mascalchi M, Montomoli M, Guerrini R. Neuroimaging in mitochondrial disorders. *Essays Biochem*. 2018 Jul 20;62(3):409–421. doi: 10.1042/EBC20170109. PMID: 30030366.

3.6. КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Для попередньої діагностики ПМЦ розроблено критерії мітохондріальних захворювань (mitochondrial disease criteria – MDC), які дозволяють кількісно оцінити діагностичну значущість клінічної, біохімічної та МРТ симптоматики захворювання та визначити ймовірність наявності первинного ураження мітохондрій (табл. 92).

Таблиця 92
Критерії діагностики мітохондріального захворювання [Witters P. та співавт., 2018]

Органи та системи, характер порушень	Ознаки (критеріальний елемент)	Бали	Максимальна сума балів на оцінку в балах
М'язова система	Міопатія	1	2
	Аномальна ЕМГ	1	
	Затримка моторного розвитку	1	
	Непереносимість фізичних навантажень	1	
Нервова система	Затримка психомоторного розвитку чи розумова відсталість	1	2
	Затримка розвитку мови	1	
	Дистонія	1	
	Атаксія	1	
	Сластичність	1	
	Нейропатія	1	
	Судоми чи енцефалопатія	1	
Мультисистемне ураження	Затримка розвитку довжини та маси тіла	1	3
	Ураження органів зору та слуху	1	
	Кардіоміопатія	1	
	Ураження травного тракту	1	
	Нирковий тубулярний ацидоз	1	
	Ураження ендокринної системи	1	
	Ураження імунної системи	1	
Максимальна сума балів за клінічні прояви			4
Метаболічні порушення	Підвищений більше ніж у 2 рази рівень концентрації лакта-ту в сироватці крові	2	4

Закінчення табл. 92

Органи та системи, характер порушень	Ознаки (критеріальний елемент)	Бали	Максимальна сума- на оцінка в балах
	Підвищений більше ніж у 2 рази рівень концентрації аланіну в сироватці крові	1	
	Наявність проміжних метаболітів циклу трикарбонових кислот (альфа-кетоглутарат, сукцинат, фумарат)	1	
	Наявність етималонової та метилмалонової кислоти	1	
	Наявність 3-метилглутаконової кислоти	1	
	Підвищений рівень концентрації лактату, аланіну у спинно-мозковій рідині	1	
Ураження головного мозку за результатами нейровізуалізації	Двостороннє ураження базальних гангліїв	2	4
	Вогнища ураження не судинного генезу при інсультподібних епізодах	2	
	Лейкоенцефалопатія з ураженням стовбура головного та спинного мозку	1	
	Кавітуюча лейкоенцефалопатія	1	
	Лейкоенцефалопатія з ураженням таламуса	1	
	Глибоке ураження білої речовини головного мозку та агенезія мозолистого тіла	1	
Максимальна сума балів за метаболічні та нейровізуалізаційні ознаки			4
Максимальна загальна сума балів			8

Примітка: діагностична вага кожного критеріального елемента становить 1 або 2 бали, однак сума балів за кожен діагностичний розділ не повинна перевищувати встановлений максимальний рівень. Загальна сума балів, що дорівнює 1, свідчить про низьку ймовірність наявності ПМЦ, 2–4 – про можливу наявність ПМЦ, 5–7 – про ймовірну наявність ПМЦ; 8 – про високу ймовірність наявності ПМЦ. Двостороннє ураження базальних гангліїв характерне для синдрому Лея, лейкоенцефалопатія з ураженням стовбура головного мозку та спинного мозку – для синдрому LBSL, асоційованого з мутацією гена *DARS2*, лейкоенцефалопатія, що кавітує, – для ПМЦ, викликаної мутацією гена *LURM7*, лейкоенцефалопатія з ураженням таламуса – для синдрому LTBL, асоційованого з мутацією гена *EARS2*, ураження білої речовини головного мозку та агенезія мозолистого тіла – для ПМЦ, викликаної мутацією гена *NUBPL*.

Під час діагностики ПМЦ порогове значення суми у 6,5 балів має чутливість 72,5 % з прогностичною цінністю позитивного результату 69,5 %.

Рекомендована література

1. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, Christodoulou J, Cohen BH, Dimmock D, Enns GM, Falk MJ, Feigenbaum A, Frye RE, Ganesh J, Griesemer D, Haas R, Horvath R, Korson M, Kruer MC, Mancuso M, McCormack S, Raboisson MJ, Reimschisel T, Salvarinova R, Saneto RP, Scaglia F, Shoffner J, Stacpoole PW, Sue CM, Tarnopolsky M, Van Karnebeek C, Wolfe LA, Cunningham ZZ, Rahman S, Chinnery PF. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*. 2017 Dec;19(12):10.1038/gim.2017.107. doi: 10.1038/gim.2017.107. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28749475; PMCID: PMC7804217.
2. Witters P, Saada A, Honzik T, Tesarova M, Kleinle S, Horvath R, Goldstein A, Morava E. Revisiting mitochondrial diagnostic criteria in the new era of genomics. *Genet Med*. 2018 Apr;20(4):444–451. doi: 10.1038/gim.2017.125. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29261183.

3.7. ГЕНЕТИЧНА ДІАГНОСТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Основними методами діагностики генетичних порушень у хворих з ПМЦ вважають масивно-паралельне секвенування та секвенування наступного покоління (next-generation sequencing – NGS), які дозволяють ідентифікувати великі перебудови мтДНК, одонуклеотидні варіанти, визначити рівень гетероплазмії та в результаті поставити остаточний діагноз. Зниження вартості проведення секвенування та підвищення ефективності роботи біоінформаційних конвеєрів сприяє тому, що NGS стає методом першої лінії діагностики ПМЦ. Методи NGS забезпечують повне

охоплення всіх існуючих генів як мтДНК, так і ядерної ДНК, що беруть участь у функціонуванні мітохондрій. Для проведення генетичних досліджень використовують матеріал, отриманий із крові, сечі та тканин м'язів або печінки. Враховуючи високий вміст мтДНК у ниркових епітеліальних клітинах, для визначення рівня гетероплазмії рекомендують використовувати генетичний матеріал, отриманий із сечі, особливо у випадках синдрому MELAS, спричиненого мутацією *m.3243A>G* гена *MT-TL1*. У випадках негативного результату генетичного дослідження матеріалу, отриманого з крові, у хворих з високою клініко-лабораторною ймовірністю ПМЦ рекомендують проведення генетичного дослідження матеріалу м'язів та печінки. Зокрема, для виявлення великомасштабних реаранжувань мтДНК та мутації *m.15975T>C* гена *MT-TP* у дорослих індивідуумів єдиним джерелом генетичного матеріалу вважають біоптати м'язів або печінки. Водночас у дітей діагностику порушень мтДНК можна проводити у зразках крові та сечі.

Згідно з рекомендаціями експертів Національної служби охорони здоров'я Великобританії з генетичного тестування хворих на ПМЦ, діагностика мітохондріальних захворювань може здійснюватися як цілеспрямовано, так і за допомогою загального охоплення генів.

3.7.1. ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕВНИХ ТАРГЕТНИХ ГЕНІВ

Цілеспрямований підхід передбачає дослідження одного або кількох генів, мутації яких, з огляду на клініко-лабораторні дані, найімовірніше є причинами захворювання у конкретного хворого, або найпоширеніших патогенних SNV мтДНК та/або ядерної ДНК. При цілеспрямованому підході використовують тестування одного гена або групи генів, організованих у діагностичні панелі. Водночас рекомендують уникати проведення досліджень одного гена, оскільки мутації в різних генах можуть призвести до виникнення одного й того самого фенотипу.

Враховуючи широкий спектр генів, мутації яких призводять до розвитку первинних мітохондріальних порушень, розроблено численні та різноманітні варіанти діагностичних панелей щодо NGS. Одні панелі дозволяють секвенувати невелику кількість цільових генів, інші значні масиви генів – від 100 до 1000 генів. Вибір діагностичної панелі залежить від особливостей клінічних проявів захворювання у хворого, що обстежується. При виборі діагностичної панелі також необхідно враховувати частоту мутацій причинно-значущих генів в етнічній популяції, до якої належить хворий.

Більшість зареєстрованих ПМЦ обумовлені мутаціями генів тРНК, рибосомальної РНК, субодиниць комплексів МДЛ мтДНК, таких як: *MT-ATP6*, *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-ND3*, *MT-ND4*, *MT-ND6*, *MT-RNR1*, *MT-TA*, *MT-TC*, *MT-TD*, *MT-TE*, *MT-TK*, *MT-TL1*, *MT-TM*, *MT-TN*, *MT-TS1*, *MT-TS2*. Для інтерпретації результатів секвенування мтДНК рекомендують використовувати бази даних MITOMAP (<http://www.MITOMAP.org>) та MSeqDR (<https://mseqdr.org/>). Серед мутацій генів ядерної ДНК у хворих з ПМЦ найчастіше ідентифікуються мутації генів: *ETHE1*, *MRPS16*, *NDUFA1*, *NDUFA2*, *NDUFS1*, *NDUFS2*, *NDUFV1*, *NDUFV2*, *POLG*, *PUS1*, *SCO1*, *SCO2*, *SDHA*, *SURF1*, *TK2*. Діагностична ефективність застосування панелі, що складається із 300 генів, становить близько 30 %.

У хворих з класичними проявами ПМЦ рекомендується розпочинати генетичне дослідження з цільового тестування порушень ДНК (табл. 93, 94).

Таблиця 93

Цільове тестування мтДНК [Mavragki E. та співавт., 2023]

Фенотип	Мінімальний рівень тестування	Джерело генетичного матеріалу	Можливе подальше тестування
Синдром Кернса–Сейра	Тестування на великомасштабні перебудови мтДНК + м.3243A>G гена <i>MT-TL1</i>	М'язи > сеча > кров	Секвенування мтДНК та ядерної ДНК
Синдром Пірсона	Тестування на великомасштабні перебудови мтДНК	Будь-який	
Спороадична зовнішня офтальмоплегія, що прогресує	Тестування на великомасштабні перебудови мтДНК + м.3243A>G гена <i>MT-TL1</i>	М'язи > сеча > кров	Секвенування мтДНК та ядерної ДНК
Спадкова оптична нейропатія Лебера	м.3460G>A гена <i>MT-ND1</i> м.11778G>A гена <i>MT-ND4</i> м.14484T>C гена <i>MT-ND6</i>	Кров	Повне секвенування мтДНК та генів ядерної ДНК, пов'язаних з атрофією зорового нерва
Енцефалопатія / судомми з лактацидозом	м.3243A>G гена <i>MT-TL1</i> м.8993T>G, м.8993T>C гена <i>MT-ATP6</i>	М'язи > сеча > кров	Повне секвенування мтДНК, можливо, і ядерної ДНК
Інсулюноподібні епізоди	м.3243A>G гена <i>MT-TL1</i>	М'язи > сеча > кров	Секвенування ядерної ДНК
Міоклонічна епілепсія	м.8344A>G гена <i>MT-TK</i> м.3243A>G мтДНК	М'язи > сеча > кров	Секвенування ядерної ДНК
Атаксія	м.8993T>G, м.8993T>C гена <i>MT-ATP6</i> м.3243A>G гена <i>MT-TL1</i>	Будь-який	Секвенування ядерної ДНК, тестування на великомасштабні перебудови мтДНК
Приглухуватість	м.1555A>G <i>MT-RNR1</i>	Будь-який	Секвенування мтДНК та ядерної ДНК
Кардіоміопатія	м.4300A>G гена <i>MT-TI</i> м.3243A>G гена <i>MT-TL1</i>	Будь-який	Секвенування мтДНК та ядерної ДНК
Діабет та втрата слуху	м.3243A>G гена <i>MT-TL1</i>	Сеча > кров	Секвенування ядерної ДНК, тестування на великомасштабні перебудови мтДНК

Таблиця 94

Цільове тестування ядерної ДНК [Мавгакі Е. та співавт., 2023]

Фенотип	Досліджувані гени
Дослідження одного гена	
Синдроми Альперса–Гуттенлохера, CPEO	POLG
Порушення моторики шлунково-кишкового тракту, яке прогресує, CPEO, лейкоенцефалопатія, демієлінізуюча периферична нейропатія, дистальна слабкість. Підвищені рівні тимідину / дезоксиуридину в сироватці крові	TYMP
Дитяча енцефалопатія	SLC19A3
Неонатальна мітохондріальна енцефалопатія / кардіоміопатія та біохімічні ознаки дефіциту комплексу V	TMEM70
Панелі генів ядерної ДНК	
Гепатопатія Транзиторна дитяча печінкова недостатність	BCS1L
	DGUOK, MPV17, POLG, TWNK
	TRMU
Ознаки MTDPS	AFG3L2, SPG7
	ABAT, DGUOK, DNA2, MGME1, MPV17, POLG, POLG2, RNASEH1, RRM2B, SLC25A4, SUCLA2, SUCLG1, TK2, TOP3A, TWNK, TYMP
	MFN2, OPA1
	DNM2, FBXL4
Синдром Лея, кардіоміопатія та біохімічні ознаки дефіциту комплексу I	NDUFA1, NDUFA10, NDUFA11, NDUFA2, NDUFA6, NDUFA9, NDUFB11, NDUFB3, NDUFB8, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS7, NDU, NDUFV2

Продовження табл. 10

Фенотип	Досліджувані гени
	ACAD9, FOXRED1, NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, NDUFAF8, NUBPL, TMEM 126 B
Синдром Лея, кардіоміопатія та біохімічні ознаки дефіциту комплексу II	SDHA, SDHD SDHAF1
Синдром Лея, кардіоміопатія та біохімічні ознаки дефіциту комплексу III	CYC1, UQCRCB BCS1L, LYRM7, TTC19, UQCSC2
Синдром Лея, кардіоміопатія та біохімічні ознаки дефіциту комплексу IV	COX6A1, COX6B1, COX7B COA6, COA7, COX10, COX14, COX15, COX20, NDUFA4, PET100, SURF1 FASTKD2, LRPPRC APOPT1, SCO1, SCO2, TACO1 ATP5F1D ATPAF2, TMEM70
Синдром Лея, кардіоміопатія та біохімічні ознаки дефіциту комплексу V	DLAT, DLD, PDHA1, PDHB, PDHX PDP1
Синдром Лея та біохімічні ознаки порушення піруватдегідрогенази	BOLA3, GLRX5, IBA57, ISCA1, ISCA2, NDU1 LIAS, LIPT1, LIPT2, TPK1 SLC19A2, SLC19A3, SLC25A19, SLC25A26 ECHS1, FBXL4, HIBCH, LONP1
Клінічна підозра на наявність ПМЦ та біохімічні ознаки порушення функціонування МДП	Усі гени, перелічені на панелях вище AIFM1, CLPB, CLPP, DNAJC19, GFER, HSPD1, HTRA2, MIPEP, PMPCA, PMPCB, SACS ELAC2, GTPBP3, HSD17B10, MTFMT, MTO1, MTPAP, PNPT1, PUS1, TRIT1, TRMT10C, TRMT5, TRNT1

Закінчення табл. 94

Фенотип	Досліджувані гени
	AARS2, CAPS2, DARS2, EARS2, FARS2, GARS1, HARS2, IARS2, KARS1, LARS2, MARS2, NARS2, PARS2, QRSL1, RARS2, SARS2, VARS2, WARS2, YARS2
	MRPS2, MRPS22, MRPS34, MRPL3, MRPL44
	MTFRF, GFM1, GFM2, RMND1, TSFM, TUFM
	AGK, ATAD3A, C19orf70, DNM1L, GDAP1, MFF, MSTO1, OPA3, PNPLA8, SERAC1, SLC25A46, TAZ
	FDX2, FDXR, FLAD1, HCCS, HLCS, ISCU, MECP, NADK2, NAXE, PDSS1, PDSS2
	ABCB7, SLC25A1, SLC25A12, SLC25A3, SLC25A32, SLC25A38, SLC25A42, TIMM150, TIMM8A
	COQ2, COQ4, COQ6, COQ7, COQ8A, COQ8B, COQ9
	ACO2, CA5A, FH, MDH2, MPC1, PC, PPA2
	ETFDH
	BTD
	ANO10, APTX, C1QBP, CHCHD10, ETHE1, MICU1, RTN4IP1, SFXN4

Первинні генетичні дослідження, як правило, мають бути націлені на детекцію генетичних порушень мтДНК. Надалі при ідентифікації великомасштабних перебудов мтДНК пропонується проведення секвенування генів ядерної ДНК, які беруть участь у біосинтезі мтДНК, а за відсутності порушень мтДНК рекомендують дослідження генів ядерної ДНК, пов'язаних з морфологією та функціонуванням мітохондрій. Експерти Національної служби охорони здоров'я Великобританії рекомендують максимально раннє проведення генетичних досліджень за підозри на ПМЦ, спричинені SNV мтДНК. Необхідність проведення генетичної діагностики в період дитинства обумовлена тим, що з віком хворого рівень представництва деяких SNV значно знижується, зокрема швидкість зниження рівня представництва *m.3243A>G* гена *MT-TL1* в генетичному матеріалі крові становить приблизно 1 % на рік. Вважають, що SNV мтДНК переважно не виявляються в генетичному матеріалі, отриманому з крові хворих старших за двадцятирічний вік, через втрату мутантної мтДНК у клітинах крові, що швидко діляться.

3.7.2. ДОСЛІДЖЕННЯ ВСІЄЇ СУКУПНОСТІ ГЕНІВ

Нині секвенування всієї сукупності генів проводять за допомогою NGS у вигляді повноекзомного (whole exome sequencing – WES) або повногеномного секвенування (whole genome sequencing – WGS). Для підвищення ефективності генетичної діагностики рекомендують проведення NGS як у хворого, так і у його батьків. Тріо-секвенування дитина – батьки (батько та мати) не лише підвищує рівень генетичної діагностики, а й дозволяє ідентифікувати мутації *de-novo*.

3.7.2.1. Повноекзомне секвенування

Повноекзомне секвенування сканує всі гени, що кодують білки. У зв'язку з тим, що рання маніфестація ПМЦ зазвичай пов'язана з мутаціями генів ядерної ДНК, вважають, що WES

є методом вибору генетичної діагностики у дітей. Необхідно враховувати, що діагностика інверсій, транслокацій, делецій та дуплікацій перебуває за межами можливостей WES. Діагностична ефективність WES сягає 35–70 % при обстеженні дітей із клінічними ознаками ПМЦ.

3.7.2.2. Повногеномне секвенування

Повногеномне секвенування сканує всі ділянки геному людини. Основною перевагою методу WGS є його здатність ідентифікувати зміни, що виникають у будь-яких ділянках геному, у тому числі і в інтронах, і регуляторних областях, які не доступні WES. Інверсії, транслокації, делеції та дуплікації можуть бути ідентифіковані за допомогою WGS. Діагностична ефективність WGS перевищує таку WES.

3.7.3. ДЕТЕКЦІЯ ГЕТЕРОПЛАЗМІЇ

Для визначення рівня гетероплазмії рекомендують використовувати методи таргетної ПЛР. Більш точними методами детекції гетероплазмії вважають крапельну цифрову ПЛР, ПЛР-ампліфікацію рефрактерної системи мутації (ARMS-qPCR), ПЛР з використанням гідролізних зондів TaqMan.

Рекомендована література

1. Baldo MS, Nogueira C, Pereira C, Janeiro P, Ferreira S, Lourenço CM, Bandeira A, Martins E, Magalhães M, Rodrigues E, Santos H, Ferreira AC, Vilarinho L. Leigh Syndrome Spectrum: A Portuguese Population Cohort in an Evolutionary Genetic Era. *Genes* (Basel). 2023 Jul 27;14(8):1536. doi: 10.3390/genes14081536. PMID: 37628588; PMCID: PMC10454233.
2. Deen D, Alston CL, Hudson G, Taylor RW, Pyle A. Genomic Strategies in Mitochondrial Diagnostics. *Methods Mol Biol*. 2023;2615:397–425. doi: 10.1007/978-1-0716-2922-2_27. PMID: 36807806.

3. Gusic M, Prokisch H. Genetic basis of mitochondrial diseases. *FEBS Lett.* 2021 Apr;595(8):1132–1158. doi: 10.1002/1873-3468.14068. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33655490.
4. Kremer LS, Bader DM, Mertes C, Kopajtich R, Pichler G, Iuso A, Haack TB, Graf E, Schwarzmayer T, Terrile C, Koňářková E, Repp B, Kastenmüller G, Adamski J, Lichtner P, Leonhardt C, Funalot B, Donati A, Tiranti V, Lombes A, Jardel C, Gläser D, Taylor RW, Ghezzi D, Mayr JA, Rötig A, Freisinger P, Distelmaier F, Strom TM, Meitinger T, Gagneur J, Prokisch H. Genetic diagnosis of Mendelian disorders via RNA sequencing. *Nat Commun.* 2017 Jun 12;8:15824. doi: 10.1038/ncomms15824. PMID: 28604674; PMCID: PMC5499207.
5. Mahmud S, Biswas S, Afrose S, Mita MA, Hasan MR, Shimu MSS, Paul GK, Chung S, Saleh MA, Alshehri S, Ghoneim MM, Alruwaily M, Kim B. Use of Next-Generation Sequencing for Identifying Mitochondrial Disorders. *Curr Issues Mol Biol.* 2022 Feb 27;44(3):1127–1148. doi: 10.3390/cimb44030074. PMID: 35723297; PMCID: PMC8947152.
6. Mavragi E, Labrum R, Sergeant K, Alston CL, Woodward C, Smith C, Knowles CVY, Patel Y, Hodsdon P, Baines JP, Blakely EL, Polke J, Taylor RW, Fratter C. Genetic testing for mitochondrial disease: the United Kingdom best practice guidelines. *Eur J Hum Genet.* 2023 Feb;31(2):148–163. doi: 10.1038/s41431-022-01249-w. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36513735; PMCID: PMC9905091.
7. Olimpio C, Paramonov I, Matalonga L, Laurie S, Schon K, Polavarapu K, Kirschner J, Schara-Schmidt U, Lochmüller H, Chinnery PF, Horvath R. Increased Diagnostic Yield by Reanalysis of Whole Exome Sequencing Data in Mitochondrial Disease. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(4):767–775. doi: 10.3233/JND-240020. PMID: 38759022; PMCID: PMC11307028.
8. Stenton SL, Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis. *EBioMedicine.* 2020 Jun;56:102784. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102784. Epub 2020 May 23. PMID: 32454403; PMCID: PMC7248429.
9. Sukser V, Korolija M, Račić I, Rožić S, Barbarić L. Human whole mitochondrial genome sequencing and analysis: optimization of the experimental workflow. *Croat Med J.* 2022 Jun 22;63(3):224–230. doi: 10.3325/cmj.2022.63.224. PMID: 35722691; PMCID: PMC9284014.

10. Sun G, Huang W, Wang L, Wu J, Zhao G, Ren H, Liu L, Kong X. Molecular findings in patients for whole exome sequencing and mitochondrial genome assessment. *Clin Chim Acta*. 2024 Jul 15;561:119774. doi: 10.1016/j.cca.2024.119774. Epub 2024 Jun 8. PMID: 38852791.
11. Wojcik MH, Lemire G, Berger E, Zaki MS, Wissmann M, Win W, White SM, Weisburd B, Wiczorek D, Waddell LB, Verboon JM, VanNoy GE, Töpf A, Tan TY, Syrbe S, Strehlow V, Straub V, Stenton SL, Snow H, Singer-Berk M, Silver J, Shril S, Seaby EG, Schneider R, Sankaran VG, Sanchis-Juan A, Russell KA, Reinson K, Ravenscroft G, Radtke M, Popp D, Polster T, Platzer K, Pierce EA, Place EM, Pajusalu S, Pais L, Öunap K, Osei-Owusu I, Opperman H, Okur V, Oja KT, O'Leary M, O'Heir E, Morel CF, Merkenschlager A, Marchant RG, Mangilog BE, Madden JA, MacArthur D, Lovgren A, Lerner-Ellis JP, Lin J, Laing N, Hildebrandt F, Hentschel J, Groopman E, Goodrich J, Gleeson JG, Ghaoui R, Genetti CA, Gburek-Augustat J, Gazda HT, Ganesh VS, Ganapathi M, Gallacher L, Fu JM, Evangelista E, England E, Donkervoort S, DiTroia S, Cooper ST, Chung WK, Christodoulou J, Chao KR, Cato LD, Bujakowska KM, Bryen SJ, Brand H, Bönnemann CG, Beggs AH, Baxter SM, Bartolomeus T, Agrawal PB, Talkowski M, Austin-Tse C, Abou Jamra R, Rehm HL, O'Donnell-Luria A. Genome Sequencing for Diagnosing Rare Diseases. *N Engl J Med*. 2024 Jun 6;390(21):1985–1997. doi: 10.1056/NEJMoa2314761. PMID: 38838312; PMCID: PMC11350637.
12. Zascavage RR, Hall CL, Thorson K, Mahmoud M, Sedlazeck FJ, Planz JV. Approaches to Whole Mitochondrial Genome Sequencing on the Oxford Nanopore MinIO N. *Curr Protoc Hum Genet*. 2019 Dec;104(1):e94. doi: 10.1002/cphg.94. PMID: 31743587.
13. Zhu Z, Wang X. Significance of Mitochondria DNA Mutations in Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1038:219–230. doi: 10.1007/978-981-10-6674-0_15. PMID: 29178079.

3.8. ОМІЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ ДІАГНОСТИКИ

Дослідження якісних та кількісних характеристик сукупності певних пулів біологічних молекул дістали назву «омічні технології». Дослідження пулів біологічних молекул оформилися в окремі наукові напрями, такі як: геноміка, транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка, ліпідоміка, епігеноміка та інші. Використання омічних технологій дозволяє поглибити уявлення про розвиток патологічних процесів, підвищити ефективність діагностики та розробити нові підходи до лікування захворювань.

3.8.1. ДОСЛІДЖЕННЯ ТРАНСКРИПТОМА

Транскриптоміка займається аналізом пулу як білок-кодуєчих, так і білок-некодуєчих транскриптів людини за допомогою секвенування РНК (RNA-sequencing – RNA-seq). Продемонстровано, що використання можливостей RNA-seq дозволяє встановити причини ПМЦ навіть у тих випадках, які раніше не були ідентифіковані за допомогою WES. Так, використання методів транскриптоміки дозволило відкрити ген протеїну 1, що містить домен транслокази внутрішньої мембрани мітохондрій (translocase of inner mitochondrial membrane domain containing 1 – TIMMDC1), дефекти якого індукують розвиток ПМЦ. На підставі результатів аналізу транскриптома мишей з мутацією гена *Twnk* встановлено, що фактори FGF-21 та GDF-15 є біомаркерами мітохондріальних міопатій. Вважають, що в недалекому майбутньому RNA-seq стане рутинним методом генетичної діагностики. Однак транскриптомний аналіз не дозволяє оцінити внесок міссенс-мутацій у посттранскрипційну та посттрансляційну модифікацію протеїнів, при тому що на частку міссенс-мутацій припадає майже 50 % усіх ПМЦ-асоційованих мутацій.

3.8.2. ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТЕОМА

Протеоміка вивчає властивості пулу білків. Основним методом протеоміки вважається мас-спектрометричний аналіз білкових лізатів, який дозволяє ідентифікувати аберантні дисфункціональні білки та визначити флуктуацію вмісту різних, у тому числі і таргетних, протеїнів у біологічних середовищах. Зокрема, аналіз протеома 150 клітинних ліній фібробластів хворих з підозрою на мітохондріальні порушення дозволив підтвердити наявність місенс-мутацій у 44 % хворих та встановити причину ПМЦ у 12 % хворих, у яких раніше не вдалося поставити діагноз за допомогою NGS.

На сьогодні опубліковано лише кілька прикладів застосування протеоміки як методу діагностики ПМЦ.

3.8.3. ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТАБОЛОМА

Основним предметом вивчення метаболоміки є сукупність метаболітів (малих молекул) різних біологічних середовищ та тканин за допомогою мас-спектрометричного аналізу. Дослідження вмісту кожного метаболіту та структури пулу метаболітів дозволяє простежити наслідки мітохондріальної дисфункції, дефіциту енергії в клітині та сформувати метаболічний профіль захворювання, так звану метаболічну біосигнатуру. Вважають, що метаболічні біосигнатури можуть стати критеріями діагностики різних метаболічних захворювань, у тому числі ПМЦ. Зокрема, у хворих з франко-канадським типом синдрому Лея виявлено специфічну метаболічну біосигнатуру, що складається з 45 метаболітів, таких як: кетони (β -гідроксибутират і ацетоацетат), ацилкарнітини (C14 і C16), амінокислоти (аланін, цитрулін, аспарагін), похідні циклу Кребса (лактат та піруват). Виражений вплив екзогенних факторів на метаболом ускладнює інтерпретацію результатів дослідження метаболітів при тонкій діагностиці ПМЦ.

Рекомендована література

1. Gervasoni J, Primiano A, Cicchinelli M, Santucci L, Servidei S, Urbani A, Primiano G, Iavarone F. Mitochondrial Biomarkers in the Omics Era: A Clinical-Pathophysiological Perspective. *Int J Mol Sci.* 2024 Apr 29;25(9):4855. doi: 10.3390/ijms25094855. PMID: 38732076; PMCID: PMC11084339.
2. Khan S, Ince-Dunn G, Suomalainen A, Elo LL. Integrative omics approaches provide biological and clinical insights: examples from mitochondrial diseases. *J Clin Invest.* 2020 Jan 2;130(1):20–28. doi: 10.1172/JCI129202. PMID: 31895050; PMCID: PMC6934214.
3. Pfanner N, Warscheid B, Wiedemann N. Mitochondrial proteins: from biogenesis to functional networks. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 May;20(5):267–284. doi: 10.1038/s41580-018-0092-0. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 May;22(5):367. PMID: 30626975; PMCID: PMC6684368.
4. Rahman J, Rahman S. Mitochondrial medicine in the omics era. *Lancet.* 2018 Jun 23;391(10139):2560–2574. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30727-X. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29903433.
5. Schlieben LD, Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases: Current approaches for the molecular diagnosis. *Handb Clin Neurol.* 2023;194:141–165. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00011-7. PMID: 36813310.
6. Thompson Legault J, Strittmatter L, Tardif J, Sharma R, Tremblay-Vaillancourt V, Aubut C, Boucher G, Clish CB, Cyr D, Daneault C, Waters PJ; LSFC Consortium; Vachon L, Morin C, Laprise C, Rioux JD, Mootha VK, Des Rosiers C. A Metabolic Signature of Mitochondrial Dysfunction Revealed through a Monogenic Form of Leigh Syndrome. *Cell Rep.* 2015 Nov 3;13(5):981–9. doi: 10.1016/j.celrep.2015.09.054. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26565911; PMCID: PMC4644511.
7. Zhang A, Sun H, Yan G, Wang P, Wang X. Mass spectrometry-based metabolomics: applications to biomarker and metabolic pathway research. *Biomed Chromatogr.* 2016 Jan;30(1):7–12. doi: 10.1002/bmc.3453. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25739660.

РОЗДІЛ 4. ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

4.1. ЛІКУВАННЯ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Основною метою терапії мітохондріальних захворювань є підвищення якості та збільшення тривалості життя хворих, шляхом відновлення енергетичного обміну клітин та органоспецифічної протекції.

4.1.1. МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ

Одним з найважливіших напрямів лікування хворих з ПМЦ є модифікація способу життя. Підвищення фізичної активності та індивідуалізація дієти сприяють покращенню стану здоров'я у дітей та дорослих з первинними порушеннями мітохондріальної функції.

4.1.1.1. Режим фізичної активності

Дозоване фізичне навантаження сприяє покращенню фізичної працездатності та підвищує якість життя хворих з ПМЦ. Фізичне навантаження індукує мітохондріальний біогенез, мітофагію пошкоджених мітохондрій, активність МДЛ у міоцитах скелетних м'язів та нейронах головного мозку.

Пролонговані фізичні тренування безпосередньо підвищують активність коактиватора 1α рецепторів γ , що активуються проліфераторами пероксисом, та транскрипційного фактора NR-F2 (NF-E2 p45-related factor 2). Коактиватор PGC- 1α індукує механізми біоре-

незу мітохондрій, здійснює регуляцію динаміки мітохондріальної мережі та аутофагічного видалення пошкоджених мітохондрій, сприяючи підвищенню загальної функціональної якості пулу мітохондрій. Фактор NR-F2 бере участь у контролі якості мітохондрій, регуляції енергогенерації та підтримці окислювально-відновного балансу клітини. Також транскрипційний фактор NF-E2 індукує експресію антиоксидантних, протизапальних та детоксикаційних генів. Тривалі фізичні навантаження збільшують аеробну працездатність міоцитів за рахунок індукції PGC-1 β , протеїнкінази PRKA/AMPK, p38 γ MAPK та фактору HIF-1 α .

Пролонговані фізичні тренування знижують рівень гетероплазмії у зрілих міоцитах скелетних м'язів та кількість м'язових клітин, що несуть мутовану мтДНК. Одним із механізмів дії фізичних навантажень є посилення мітофагії пошкоджених мітохондрій, у тому числі й тих, що несуть мутовану мтДНК. Фізичні навантаження навіть помірної інтенсивності сприяють підвищенню експресії генів, які кодують аутофагічні фактори, у міоцитах кістякових м'язів. Збільшення відносного вмісту міоцитів, що містять немутовану мтДНК, обумовлено індукцією проліферації сателітних м'язових клітин. Відомо, що м'язові сателітні клітини є сплячими міогенними клітинами, в яких відсутні мутантні мтДНК. Активація та включення сателітних м'язових клітин до загального пулу міоцитів зменшує відносне представництво міоцитів, що містять аберантну мтДНК.

Результати рандомізованого дослідження показали, що дванадцять тижневе реабілітаційне тренування хворих з мітохондріальними міопатіями збільшує мітохондріальну масу в міоцитах, максимальне споживання кисню, м'язову працездатність. Однак нині відсутні конкретні рекомендації щодо диференційованого вибору аеробних фізичних навантажень залежно від етіології ПМЦ та тяжкості захворювання.

4.1.1.2. Дієта

Хворим на ПМЦ рекомендується низькокалорійна, збагачена вітамінами, мінералами та антиоксидантами дієта.

Помірне зниження (на 20–40 % від фізіологічної норми) споживання калорій сприяє збільшенню тривалості життя хворих на ПМЦ за рахунок індукції біогенезу мітохондрій, зниження швидкості метаболізму, функціональної напруги мітохондрій та рівня споживання кисню.

Ізокалорійна дієта з високим вмістом жирів рекомендується хворим на ПМЦ, які обумовлені первинними порушеннями комплексу I МДЛ. Вважають, що сприятливий ефект дієти з високим вмістом жирів обумовлений здатністю жирних кислот активувати фактор PGC-1 α та рецептори PPAR- δ .

Хворим, перебіг ПМЦ у яких супроводжується судомними нападами, особливо резистентними до звичайних протиепілептичних препаратів, рекомендують призначати кетогенну дієту. Класична кетогенна дієта характеризується високим вмістом жирів – 90 % калорій кетогенної дієти припадає на жири і лише 10 % на вуглеводи та білки. Низький вміст вуглеводів у дієті супроводжується посиленням кетогенезу в мітохондріях гепатоцитів. Кетонові тіла (β -гідроксибутират і ацетоацетат), які генеруються в результаті β -окислення жирних кислот, є неглюкозним енергетичним субстратом, який має нейро- та міопротекторну дію. Необхідно наголосити, що кетогенна дієта протипоказана при мітохондріальних міопатіях, викликаних делеціями мтДНК.

4.1.2. ГІПОКСИЧНА ТЕРАПІЯ

Зараз набуває актуальності розуміння сприятливого впливу інтервального гіпоксичного тренування на функціональну активність мітохондрій. Продемонстровано, що гіпоксія є найефективнішим супресором мітохондріальної дисфункції, за рахунок здатності пригнічувати експресію гена фактору фон Хіппеля–Ліндау (factor Von Hippel-Lindau – VHL). Пригнічення експресії гена *VHL* супроводжується активацією HIF-1 α -асоційованої транскрипційної відповіді, що перешкоджає прояву ефектів мітохондріальної дисфункції. Продемонстровано, що хронічна гіпоксія низького рівня (еквівалент висоти 4500 м над рівнем моря) уповільнює

прогрес захворювання у мишей із нокаутом гена *Ndufs4*, що являє модель синдрому Лея. У мишей з нокаутом гена *Ndufs4* після 250 днів перебування в атмосфері, що містить 11 % O₂, не виявлено будь-яких ознак ураження головного мозку.

4.1.3. МЕДИКАМЕНТОЗНА ТА ГЕННА ТЕРАПІЯ

В основі системи медикаментозної та генної терапії хворих на ПМЦ лежить стратагема інтеграції взаємодоповнювальних один одного універсальних та прецизійних методів лікування.

4.1.3.1. Універсальні медикаментозні методи лікування

Універсальні медикаментозні методи лікування застосовуються до хворих з будь-якими ПМЦ незалежно від причинного фактора. Основними напрямками універсальних медикаментозних методів терапії ПМЦ вважають:

- 1) обхід дефектів OXPHOS;
- 2) відновлення рівня вмісту НАД⁺;
- 3) поліпшення антиоксидантного захисту клітини;
- 4) підвищення активності генерації оксиду азоту та асоційованих з ним молекулярних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів;
- 5) посилення продукції АТФ;
- 6) індукцію мітохондріального біогенезу;
- 7) регуляцію динаміки мітохондрій та активності мітофагії;
- 6) протекцію кардіоліпіну.

Для ефективного лікування ПМЦ, враховуючи особливості будови внутрішньої мембрани мітохондрій, розроблені особливі способи мітохондріально-орієнтованого доставлення лікарських засобів з використанням ліпосом; деквалініуму (dequalinium – DQA) у вигляді ліпосомоподібних везикул – DQAcом; полімерних наночастинок (полімолочної, полігліколевої, полімолочно-гліколевої і полікапролактатної кислот; наночастинок срібла та золота.

З метою забезпечення медикаментозної безпеки хворим на ПМЦ не рекомендується призначати лікарські засоби, здатні токсично діяти на мітохондрії (табл. 95).

Таблиця 95

Лікарські препарати, що мають токсичну дію на мітохондрії
[Parikh S. та співавт., 2009; модифікація]

Лікарський засіб	Механізм токсичної дії	Прояви токсичної дії препаратів
Аміноглікозидні антибіотики	Порушення трансляції мтДНК	Приглухуватість, серцева, ниркова недостатність
Антиретровірусні препарати	Порушення реплікації мтДНК, що спричиняє виснаження мтДНК; дефіцит карнітину, лактацидоз	Периферична нейропатія, дисфункція печінки, міопатія
Аспірин	Інгібування та роз'єднання OXPHOS	Синдром Рею
Ацетамінофен	Оксидативний стрес	Гепатопатія
Блокатори β-адренорецепторів	Оксидативний стрес	Зниження толерантності до фізичного навантаження
Вальпроєва кислота	Інгібування βокислення жирних кислот та OXPHOS; виснаження карнітину; інгібування комплексу IV	Гепатопатія, можливо енцефалопатія
Кортикостероїди	Невідомий	Погіршення клінічних проявів у хворих із синдромом Кернса–Сейра
Метформін	Інгібування OXPHOS, посилення гліколізу	Лактацидоз
Статини	Дефіцит CoQ10	Міопатія

4.1.3.1.1. Мітохондріальні коктейлі та компенсація певних дефектів МДЛ

Одним із варіантів загального підходу до терапії ПМЦ, що дозволяє заповнити дефіцит вітамінних, невітамінних кофакторів, амінокислот, жирних кислот, що беруть участь у мітохондріальній енергогенерації, вважають призначення різних комбінацій нутрицевтиків, які дістали назву «мітохондріальні коктейлі» (табл. 96).

Таблиця 96
Стандартні компоненти внутрішньої терапії первинних мітохондріальних цитопатій

Медикаментозний препарат	Рекомендована добова доза та шлях введення	Максимальна добова доза	Побічні ефекти	Ефект	Показання
Тіамін (вітамін B ₁)* (https://ods.od.nih.gov/factsheets/Thiamin-HealthProfessional/)	По 10 мг/кг	900 мг	Нудота	Поліпшення загального стану	Синдроми порушення метаболізму тіаміну та інші ПМЦ
Рибофлавін (вітамін B ₂) (https://ods.od.nih.gov/factsheets/Thiamin-HealthProfessional/)	По 50–400 мг перорально	1200 мг	Гастроінтестинальні розлади, зміни запаху та кольору сечі; рідко ураження печінки	Підвищення м'язової сили, покращення толерантності до фізичних навантажень, психомоторного розвитку у хворих на ПМЦ при прийомі 50–100 мг/день протягом 46–80 місяців	Синдроми дефіциту комплексу I, ацил-CoA дегідрогенази міопатії та інші ПМЦ
Ніацин (нікотинова кислота, нікотинамід, вітамін B ₃) (https://ods.od.nih.gov/factsheets/Niacin-HealthProfessional/)	Дітям по 10 мг/кг, дорослим по 250 мг перорально	3000 мг	Реакції гіперчутливості, гіпотензії, діарея, парестезії, гіперглікемія, гіперурикемія	Поліпшення загального стану	Синдром MELAS, дефіциту активності біотинідази, синтетази голокарбоксілази, міопатії та інші ПМЦ
Пантотенова кислота (вітамін B ₅) (https://ods.od.nih.gov/factsheets/PantothenicAcid-HealthProfessional/)	По 100 мг перорально	200–800	Гастроінтестинальні розлади	Поліпшення загального стану	ПМЦ

Продовження табл. 96

Медикаментозний препарат	Рекомендована добова доза та шлях введення	Максимальна добова доза	Побічні ефекти	Ефект	Показання
Біотин (вітамін B ₇) (https://ods.od.nih.gov/factsheets/Biotin-HealthProfessional/)	По 2–10 мг перорально	200 мг	Порушення сну, нудота	Поліпшення загального стану	ПМЦ
Фолієва кислота (вітамін B ₉) * (https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/)	По 1,5–5 мг/кг перорально, внутрішньовенно	100 мг	Тіки, реакції гіперчутливості	Зменшення вираженості неврологічних симптомів у хворих на KSS при прийомі 1–8 мг/кг на добу	Синдром Кернса–Сейра, виснаження мтДНК
Ціанокобаламін (вітамін B ₁₂) (https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/)	По 25–100 мкг перорально, підшкірно	100 мкг	Головний біль, тахікардія, нудота	Поліпшення загального стану	Синдром LHON, метилмалонова ацидемія, нейропатії
Комплекс вітамінів B-50 (вітаміни B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₅ , B ₆ по 50 мг; холін, інозитол, параамінобензойна кислота по 25 мг; фолієва кислота (B9) 400 мкг; B12 та біотин (B7) по 50 мкг)	Перорально	-	Застосування високих доз вітаміну B ₆ може індукувати розвиток периферичної нейропатії	Поліпшення загального стану	ПМЦ
Вітамін C (аскорбінова кислота) (https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/)	Дітям по 5 мг/кг, дорослим по 50–200 мг перорально	2000 мг	Реакції гіперчутливості; відчуття жару, ерозія зубної емалі	Поліпшення загального стану	ПМЦ

Продовження табл. 96

Медикаментозний препарат	Рекомендована добова доза та шлях введення	Максимальна добова доза	Побічні ефекти	Ефект	Показання
Вітамін Е (α -токоферол) (https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/)	Дітям по 1–2 МО/кг, дорослим по 100–200 МО перорально	5500 МО	Зниження рівня концентрації ЛПВЩ у сироватці крові	Поліпшення загального стану	ПМЦ
Вітамін К (фітонадїон – K_1 , менахінон – K_2 ; менадїон – K_3) (https://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminK-HealthProfessional/)	Дітям по 2–75 мкг, дорослим по 90–120 мкг перорально	800 мкг	Протипоказано призначення вітаміну К при дефіциті глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, гіперкоагуляції, печінковій недостатності	Поліпшення загального стану	ПМЦ
Убіхінон (CoQ_{10}) (https://pi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/coenzyme-Q10)	Дітям по 2–8 мг/кг, дорослим по 50–600 мг перорально	1200 мг	Реакція гіперчутливості, порушення сну, нудота	Поліпшення загального стану, підвищення м'язової сили та толерантності до фізичного навантаження у хворих з рахунок підвищення рівня перенесення електронів від комплексу I та II до комплексу III	Синдроми дефіциту CoQ_{10} : Кернса–Сейбра, MELAS, MERRF, CPEO та інші ПМЦ

Продовження табл. 96

Медикаментозний препарат	Рекомендована добова доза та шлях введення	Максимальна добова доза	Побічні ефекти	Ефект	Показання
Ідебенон * (водорозчинне похідне убіхінону)	По 2000 мг/кг на добу		Реакція гіперчутливості, порушення сну, нудота. Під час терапії ідебеноном необхідно уникати вживання продуктів харчування з високим вмістом довголанцюгових жирних кислот, щоб уникнути виникнення серцевих аритмій		Схвалений для лікування хворих на синдром LHON
L-аргінін	150–300 мг/кг перорально, внутрішньовенно	Невідомо	Головний біль, зниження артеріального тиску, гастроінтестинальні розлади, електролітні розлади, дефіцит лізину. При внутрішньовенному введенні L-аргініну може спостерігатись гіперкаліємія, яка несе загрозу життю	Лікування пероральним L-аргініном у дозі 9 г на добу хворих із синдромом MELAS знижує тяжкість та частоту інсультоподібних епізодів за рахунок підвищення генерації оксиду азоту	Синдром MELAS

Продовження табл. 96

Медикаментозний препарат	Рекомендована добова доза та шлях введення	Максимальна добова доза	Побічні ефекти	Ефект	Показання
L-карнітин (https://ods.od.nih.gov/factsheets/Carnitine-HealthProfessional/)	Дітям по 100 мг/кг, дорослим по 1–2 г перорально	2 г	Підвищення апетиту, маси тіла, судоми	Поліпшення самопочуття у хворих із синдромами MELAS, CPEO	Синдроми Лея, Кернса–Сейра, MELAS, CPEO, первинні міопатії
L-креатин (https://ods.od.nih.gov/factsheets/PrimaryMitochondrialDisorders-HealthProfessional/)	Дітям по 100 мг/кг, дорослим по 3–5 г Перорально	10 г	Збільшення маси тіла, рибний запах	Поліпшення самопочуття, м'язової сили, підвищення толерантності до фізичних навантажень у хворих із синдромами MELAS, Кернса–Сейра, CPEO та мітохондріальною міопатією	Синдроми Кернса–Сейра, MELAS, MERRF, NARP, CPEO, міопатії
L-цитрулін	Дітям по 150 мг/кг, дорослим по 3 г перорально	15 г	Гастроінтестинальні розлади	Зниження тяжкості та частоти інсуліноподібних епізодів у хворих із синдромом MELAS за допомогою підвищення генерації оксиду азоту	Синдром MELAS

Закінчення табл. 10

Медикаментозний препарат	Рекомендована добова доза та шлях введення	Максимальна добова доза	Побічні ефекти	Ефект	Показання
Таурин	Дітям із масою тіла <15 кг по 3 г; масою тіла 15–24 кг – по 6 г; дорослим по 9–12 г перорально	12 г	Гастроінтестинальні розлади, безсоння. Призначення таурину протипоказане при нирковій недостатності	Поліпшення загального стану	ПМЦ
Лютеїн	По 6–12 мг	20 мг	Кристалічна макулопатія	Поліпшення загального стану	ПМЦ, що перебігають з пігментним ретинітом
Пірувати натрію	Дітям по 0,5–1,0 г/кг, дорослим по 3–6 г перорально	25 г	Гастроінтестинальні розлади	Поліпшення загального стану	ПМЦ
α-ліпоева кислота (https://pi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/lipoic-acid)	По 50–600 мг перорально	1800 мг	Реакція гіперчутливості	Показано ефективність застосування за рахунок підвищення енергозаспечення клітин головного мозку та скелетних м'язів	Синдроми Кернса–Сейра, MELAS, CPEO та інші ПМЦ

Примітка: * застосування рекомендоване управлінням контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration – FDA).

Застосування комбінацій нутрицевтиків, що становлять мітохондріальні коктейлі, при лікуванні хворих на ПМЦ компенсує певні дефекти МДЛ і може забезпечувати клітини альтернативними джерелами енергії.

Вибір компонентів мітохондріальних коктейлів для терапії конкретного хворого з огляду на відсутність консенсусних рекомендацій є складним клінічним завданням. Необхідно зазначити, що, незважаючи на широке використання мітохондріальних коктейлів у клінічній практиці, на сьогодні не існує достатньої доказової бази, яка б безперечно свідчила про ефективність їх застосування.

При лікуванні ПМЦ найчастіше застосовують мітохондріальні коктейлі, до яких входять нутрицевтики, такі як:

- фолієва кислота та рибофлавін;
- карнітин та рибофлавін;
- вітаміни С та K_3 ;
- α -ліпоєва кислота, CoQ_{10} та креатин;
- вітамін С, CoQ_{10} , вітамін Е та вітамін K_3 ;
- вітамін С, CoQ_{10} , вітамін K_3 , ніацин, рибофлавін та тіамін;
- карнітин, CoQ_{10} , вітамін С, вітамін Е, вітамін K_3 і рибофлавін;
- карнітин, CoQ_{10} , вітамін С, вітамін K_1 і комплекс вітамінів В50.

Відповідно до положень більшості рекомендацій щодо ведення хворих з ПМЦ вибір нутрицевтиків певною мірою залежить від спектра клінічних проявів захворювання. Так, при мітохондріальних міопатіях рекомендується призначення убіхінону або ідебенону, α -ліпоєвої кислоти і рибофлавіну; хворим на ПМЦ, які супроводжуються ураженням центральної нервової системи, рекомендується проводити терапію з використанням фолієвої кислоти; призначення убіхінону або ідебенону є обов'язковим компонентом терапії хворих з первинним дефіцитом CoQ_{10} . Призначення L-карнітину слід розглядати у хворих з ПМЦ, у яких задокументовано зниження його рівнів у сироватці крові.

Нутрицевтики при лікуванні хворих із певними ПМЦ є компонентами цілеспрямованої патогенетичної терапії. Вибір вітамінів, невітамінівних кофакторів, амінокислот та їх доз має нозоспецифічний характер (табл. 97).

Таблиця 97
Вибір та дози вітамінних та невітамінних кофакторів при терапії певних первинних мітохондріальних захворювань [Distelmaier F. та співавт., 2017]

Клінічний синдром	Дефектний ген	Лікарський засіб та рекомендовані дози
Нозоспецифічне застосування вітамінів		
Синдром порушення метаболізму тіаміну 1 типу	SLC19A2	Тіамін по 50–100 мг на добу протягом усього життя
Синдром порушення метаболізму тіаміну 2 типу	SLC19A3	Тіамін по 10–20 мг/кг на добу, перорально
Синдром порушення метаболізму тіаміну 3 типу	SLC25A19	Тіамін по 400–600 мг на добу протягом усього життя
Синдром порушення метаболізму тіаміну 4 типу	SLC25A19	Тіамін по 400–600 мг на добу протягом усього життя
Синдром порушення метаболізму тіаміну 5 типу	TPK1	Тіамін по 20 мг/кг на добу, перорально
Синдром Брауна–Віалетто–Ван Лаєра 1	SLC52A3	Рибофлавін по 10–70 мг/кг на добу, перорально
Синдром Брауна–Віалетто–Ван Лаєра 2	SLC52A2	
Синдром галпонедостатності рибофлавінового транспортера SLC52A1	SLC52A1	
Синдром множинного дефіциту ацил-CoA-дегідрогенази II типу	ETFA, ETFB, ETFDH	Рибофлавін по 10 мг/кг на добу, перорально
Дефіцит ацил-CoA дегідрогенази коротколанцюгових жирних кислот	ACADS	

Продовження табл. 97

Клінічний синдром	Дефектний ген	Лікарський засіб та рекомендовані дози
Дефіцит ацил-CoA дегідрогенази середньоланцюгових жирних кислот	<i>ACADM</i>	
Дефіцит ацил-CoA дегідрогенази дуже довголанцюгових жирних кислот	<i>ACADVL</i>	
Синдром MC1DN20	<i>ACAD9</i>	Рибофлавін по 10–20 мг/кг/добу, перорально
Дефіцит активності біотинідази	<i>BTBD</i>	Біотин по 10–15 мг/кг на добу, перорально
Дефіцит активності синтетази голокарбоксилази	<i>HLCS</i>	Біотин по 10–20 мг/кг на добу, перорально
Синдром виснаження мтДНК 3 (гепатоцеребральний тип)	<i>DGUOK</i>	Нікотинова кислота 10 мг/кг
Синдром Альперса–Гуттенлохера	<i>POLG</i>	Фолієва кислота по 1,5–5 мг/кг, перорально, внутрішньовенно
Інші синдроми виснаження мтДНК	<i>ABAT, AGK, DGUOK, DNA2, FBXL4, MFN2, MGME1, MPV17, OPA1, RNASEH1, RRM2B, SLC25A4, TFAM, TK2, TWNK, TYMP</i>	Фолієва кислота по 1,5–5 мг/кг на добу, перорально, внутрішньовенно
Пігментний ретиніт	<i>Різні</i>	Лютеїн по 12 мг на добу, пальмітат вітаміну А по 15 000 МО на добу

Закінчення табл. 97

Клінічний синдром	Дефектний ген	Лікарський засіб та рекомендовані дози
Нозоспецифічне застосування невітамінних кофакторів		
Дефіцит коензиму Q10	COQ2, COQ4, COQ6, COQ7, COQ8A, COQ8B, COQ9, PDSS1, PDSS2	Коензим Q ₁₀ дітям по 10–30 мг/кг на добу, перорально; дорослим по 1200–3000 мг на добу, перорально
Нозоспецифічне застосування амінокислот		
Мітохондріальна енцефалопатія, лактатацидоз та інсультподібні епізоди	MT-TL1, MT-ND5, MT-TS, MT-TF, MT-TN, MT-TK, MT-TL2, MT-TQ, MT-TV, MT-TW, MT-TS1, MT-TS2, MT-ND1, MT-ND6, MT-CO2, MT-CO3, MT-CYB	Аргінін по 150–300 мг/кг на добу, перорально, при інсультподібних епізодах внутрішньовенно
Дефіцит тРНК 5-метиламінометил-2-тіоуридилатметилтрансферази	TRMU	L-цистеїн по 300 мг/кг на добу, перорально

Детальний опис механізмів дії нутрицевтиків та рекомендації щодо використання нутрицевтиків при лікуванні ПМЦ надані на сайті <https://ods.od.nih.gov/factsheets/PrimaryMitochondrialDisorders-HealthProfessional/>.

4.1.3.1.2. Відновлення рівня вмісту НАД⁺

Первинні мітохондріальні цитопатії характеризуються суттєвим зниженням рівня вмісту НАД⁺. Виснаження мітохондріального пулу НАД⁺ зумовлює зниження активності всього спектра НАД-залежних ферментів, у тому числі ферментів циклу трикарбонових кислот, полі-АДФ-рибозополімерази (poly(ADP-ribose) polymerase – PARP), сиртуїнів SIRT (НАД⁺-залежних деацилаз III класу). Зниження активності ферментів трикарбонових кислот, що конвертують ацетил-КоА в СО₂ і воду, призводить до накопичення пірувату, який утворюється в результаті гліколізу. В умовах надмірної концентрації піруват відновлюється до лактату, який монокарбоксилатним транспортером переноситься в інтерцелюлярний простір і надалі потрапляє до циркулюючої крові, зумовлюючи розвиток лактатацидозу. Дефіцит активності SIRT1 супроводжується зниженням активності основного регулятора мітохондріального біогенезу – фактору PGC1-α. У зв'язку з цим призначення попередників НАД⁺ (нікотинамідрибозиду, нікотинамідмононуклеотиду) хворим з ПМЦ дозволяє уникнути біохімічних та мітохондріально-асоційованих наслідків, пов'язаних з дефіцитом НАД⁺.

Продемонстровано, що призначення нікотинамідрибозиду експериментальним тваринам з експериментальною ПМЦ індукує в них біогенез мітохондрій у скелетних м'язах і збільшує експресію генів, що беруть участь в ОХРНOS. Пероральний прийом нікотинамідмононуклеотиду супроводжується ефективним підвищенням рівня вмісту НАД⁺ в організмі людини. Продемонстровано, що призначення нікотинамідмононуклеотиду сприяє зниженню ступеня лактатацидозу у мишей з нокаутом гена *Ndufs4*.

4.1.3.1.3. Поліпшення антиоксидантного захисту клітини

Відомо, що основним джерелом активних кисневих радикалів у клітинах є мітохондрії. Більшість кисню, що надходить у мітохондрії, відновлюється в МДЛ, утворюючи молекули води, проте через порушення передачі електронів частина споживаного O_2 перетворюється на вільні радикали. Порушення 4-електронного відновлення O_2 до H_2O в електронно-транспортному ланцюгу мітохондрій призводять до 1-, 2-, 3-електронного відновлення O_2 , що супроводжується утворенням АКМ. З численних оксидаз, що беруть участь у створенні вільних радикалів, ключовим професійним генератором серед рецептор-асоційованих генераторів супероксидного аніон-радикала із коротким терміном існування ($O_2^{\cdot-}$) є НАДФН-оксидаза, яка окислює НАДФН до НАДФ⁺ за рахунок відновлення O_2 до $O_2^{\cdot-}$. Супероксидний аніон-радикал бере участь у генерації інших радикалів: перекису водню (H_2O_2), гіпохлориту та гідроперекисів ліпідів. Під дією іонів металів змінної валентності, насамперед іонів Fe^{2+} , утворюються вторинні вільні радикали, такі як гідроксильний радикал ($OH^{\cdot}$) і радикали ліпідів, які деструктивно впливають на клітинні структури. В аеробних організмах пригнічення генерації та нейтралізація АКМ здійснюється ферментативними та неферментативними антиоксидантними механізмами. Основними ферментами антиоксидантної системи є супероксиддисмутаза, що дисмутує $O_2^{\cdot-}$; каталаза і глутатіонпероксидаза, що інактивують H_2O_2 , а також глутатіонредуктаза, глутатіон трансфераза, UDP-глюкуронілтрансфераза, системи тіоредоксину, глутаредоксинів, пероксиредоксинів, фосфоліпід-гідропероксид-глутатіонпероксидаза. Згідно з уявленнями Carolina Simioni та співавт. [Simioni C. та співавт., 2018] сукупність ендо- та екзогенного генезу неферментативних антиоксидантів включає: альбумін, антоціанідини (ціанідин, дельфінідин, малвідін, пеларгонідин, петунідин), білірубін, флавоноли (кемпферол, кверцетин, мірицетин), флаволи (апігенін, лютеолін),

ізофлавоної (даїдзєїн, геністеїн), флаванони (єриодиктіол, геспєретин і нарингенін), флавоноли (катєхін, галокатєхін), фолієву, ліпоєву, сєчову, галову та фенольні кислоти (кавову, кумарову, єлагову, ферулову, синапіову), глутатіон, ресвератрол, убіхінол, убіхінон, тіорєдоксин, вітамін А (астаксантин, α -каротин, β -каротин, β -криптоксантин, лютеїн, лікопін, зеаксантин), вітамін С, вітамін Е та вітамін К (філохінон і мєнахінон). Первинні мітохондріальні цитопатії супроводжуються посиленням генерації АКМ та зниженням потенції антиоксидантної системи, що призводить до розвитку оксидативного стрєсу, надмірного переокисного окислення ліпідів. Ключовими ознаками оксидативного стрєсу є: збільшення генерації АКМ; 2) швидкість генерації АКМ більша за швидкість їхньої інактивації; 3) окисне ушкодження біомолекул; 4) накопичення пошкоджених клітинних компонентів, які можуть призвести до загибелі клітини.

Антиоксидантна терапія вважається ефективною стратегією лікування хворих на ПМЦ, яка спрямована на запобігання та зменшення кисень-індукованого пошкодження клітин. На сьогодні розроблені різні антиоксидантні лікарські засоби, представлені двома основними фармакологічними групами: засобами, що нейтралізують АКМ, та сполуками, що активують антиоксидантну систему. Використовуючи мітохондріально націлені транспортери, були створені антиоксидантні препарати, які діють безпосередньо в мітохондріях.

4.1.3.1.3.1. Антиоксиданти, що нейтралізують активні кисневмісні метаболіти

4.1.3.1.3.1.1. Антиоксиданти, що нейтралізують активні кисневмісні метаболіти, загальної дії

При лікуванні хворих на ПМЦ переважно використовують антиоксиданти, що нейтралізують АКМ, такі як: антиоксидантні вітаміни, поліфєноли та лікарські засоби, які належать до тіолових сполук.

Група вітамінів, що мають антиоксидантну дію, включає вітаміни А, Е, С. Найбільш виражену антиоксидантну дію мають лікарські засоби, що містять α -токоферол й аналог вітаміну Е – тролокс. Необхідно зазначити, що препарати на основі вітаміну Е також мають виражену нейропротекторну дію. Продемонстровано, що призначення вітаміну Е сприяє значному зниженню ступеня оксидативного стресу, особливо у тканинах головного мозку експериментальних тварин. Враховуючи високу антиоксидантну активність вітаміну Е, на його основі розроблені нові препарати: вінцеринон (EPI-743), який являє собою α -токотрієнололхінон (ватихінон), і сонлікроманол (KH176), що є похідним тролоксу. Згідно з результатами рандомізованих досліджень призначення пролонгованої терапії вінцериноном (по 200–400 мг дорослим та по 100 мг на добу дітям) хворим на синдроми Лея, LHON, атаксію Фрідрейха сприяє поліпшенню загального стану та відновленню рухових функцій. Препарат сонлікроманол отримав дозвіл від FDA на застосування при лікуванні хворих із синдромом MELAS.

Застосування поліфенолів рослинного походження, таких як: ресвератрол, куркумін та лікопін – сприяє зниженню ступеня оксидативного стресу, активності перекисного окислення ліпідів. Терапія поліфенолами запобігає АКМ-залежну загибель клітин, особливо нейронів головного мозку.

Значного поширення при лікуванні ПМЦ набули такі лікарські засоби: глутатіон, N-ацетилцистеїн, цистеамін, молекули яких належать до тіолових сполук.

Глутатіон та N-ацетилцистеїн безпосередньо інактивують АКМ. Також N-ацетилцистеїн, який є ацетильованим попередником глутатіону, посилює активність ферментів антиоксидантної системи, таких як: супероксиддисмутаза 2 і глутатіонпероксидаза 3 – та знижує ексайтотоксичність опосередковану N-метил-D-аспартатом. Основними показаннями призначення N-ацетилцистеїну є ПМЦ, викликані мутаціями генів *ECHS1*, *ETHE*, *HIBCH*, *TRMU* і генів, що кодують компоненти комплексу

І МДЛ. Продemonстровано, що N-ацетилцистеїн посилює синтез глутатіону при етилмалоновій енцефалопатії. Дефіцит мітохондріальної сіркодіоксигенази ETHE1, який лежить в основі етилмалонової енцефалопатії, зумовлює порушення детоксикації сірководню, який інгібує цитохром с оксидазу та β -окислення коротколанцюгових жирних кислот, що призводить до надмірного накопичення етилмалонової кислоти. Приймання N-ацетилцистеїну спричиняє посилення синтезу глутатіону, який буферизує сульфіді, у зв'язку з чим сприяє клінічному поліпшенню стану здоров'я хворих на етилмалонову енцефалопатію. Препарат призначають у дозі 10 мг/кг на добу (максимальна добова доза становить 8 г). Найпоширенішими побічними явищами терапії N-ацетилцистеїном вважають розлади травного тракту, головний біль, парестезію, нейтропенію.

На основі цистеаміну, який бере участь у синтезі попередника глутатіону – цистеїну, розроблено препарат RP103. Цей препарат являє собою бітарtrat цистеаміну, які упакований у мікрокапсули. Терапія дітей з ПМЦ із застосуванням препарату RP103 у добовій дозі 1,3 г/м² протягом шести місяців продемонструвала хороший профіль ефективності та безпеки.

Також високий антиоксидантний ефект мають такі препарати загальної дії, котри застосовують при лікуванні ПМЦ, як убіхінон, ідебенон.

4.1.3.1.3.1.2. Антиоксиданти, що діють безпосередньо в мітохондріях

Група антиоксидантів, що реалізують свою дію безпосередньо в мітохондріях, представлена Mito-Ебселеном-2, Mito-TEMPO, MitoSOD, MitoPrx, Mito-CP, MitoQ, SKQ1, SKQR1, Mito-VitE, MitoPBN, Mito-апоцініном, елампіретидом і AEOL 11207 (табл. 98).

Таблиця 98

Антиоксиданти, що реалізують свою дію безпосередньо в мітохондріях

Препарат	Хімічне з'єднання	Механізм дії
Mito-CP	Ліпофільний катіонний нітроксид-трифеніл-фосфоній-карбоксі-проксін	Накопичується в мітохондріях через негативний трансмембранний потенціал, індукує апоптоз клітин із пошкодженими мітохондріями
Mito-TEMPO	Нітроксид піперидину (4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-окси), кон'югований TRP	Імітатор супероксиддисмутази, інгібує генерацію АКМ, інактивує $\text{OH}^{\cdot}$, що призводить до пригнічення перекидного окислення ліпідів, зниження ступеня окислятивного стресу та запалення
MitoSOD	Пентааза макроциклічної супероксиддисмутази, кон'югована з TRP	Мімітик Mn-супероксиддисмутази. Інактивує $\text{O}_2^{\cdot-}$
Mito-Ебселен-2 (Mito-пероксидаза)	2-[[2-[4-(3-оксо-1,2-бензоселеназол-2-іл)феніл]ацетил]аміно] етилтрифенілфосфоній хлорид	Імітує активність глутатіонпероксидази, інактивуючи H_2O_2
MitoQ	Убіхінон, кон'югований з TRP	Пригнічує генерацію $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 і зменшує активність перекидного окислення ліпідів
SKQ1	Пластохінон, кон'югований з TRP	Пригнічують генерацію $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , за ефективністю перевершують MitoQ
SKQR1	Пластохінонілдецилродамін 19, кон'югований з TRP	Скавенджер $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2
Mito-VitE	Вітамін Е, кон'югований з TRP	Запобігає активзації супероксидом білків 2 і 3, що роз'єднують окислення та фосфорилування (uncoupling proteins – UCP)
MitoPBN	4-[4-[[[1,1-диметилетил]-оксидоміно]метил]фенокси]бутил трифенілфосфоній бромід	Інгібує активність NOX2. Має виражену нейропротекторну дію
Міто-апоцінін	4-Гідрокси-3-метоксиацетофенон, кон'югований з TRP	За рахунок залишків диметилтирозину, поглинає $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 та інгібує окислення кардіоліпіну, лінолевої кислоти та ліпопротеїнів низької щільності
Елміпретид (SS-31, MTP-131, Бендавія)	Пептид D-Arg-Dmt-Lys-Phe-NH2	Скавенджер $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , пероксинітриту та ліпідних пероксильних радикалів
AEOL 11207	5,15-біс(метоксикарбоніл)-10,20-біс-трифторметилпорфіратомарганцю хлорид	

Більшість антиоксидантів цієї групи кон'юговані з позитивно зарядженим катіоном трифенілфосфонію (triphenyl phosphonium – TPP), який полегшує транслокацію діючої речовини через мітохондріальну мембрану. Кон'югація антиоксидантів з TPP майже в 100 разів посилює їх акумуляцію у внутрішньому континуюмі мітохондрії.

Нині більшість антиоксидантів, що реалізує свою дію безпосередньо в мітохондріях, перебуває на етапах експериментального випробування. Вважають, що сферою їхнього майбутнього клінічного застосування стануть ПМЦ, які супроводжуються ураженням центральної нервової системи та периферичних нервів.

4.1.3.1.3.3. Індуктори антиоксидантної системи

Основними фізіологічними індукторами експресії антиоксидантних ферментів є самі АКМ, які індукують транслокацію фактору транскрипції NFE2L2.

Для індукції фактору транскрипції NFE2L2 запропоновано низькомолекулярний напівсинтетичний тритерпеноїдний препарат для перорального застосування омавелоксолон (MOTOR, SKYCLARYS™, RTA 408) та диметилфумарат.

Омавелоксолон пригнічує репресорний протеїн KEAP1, що призводить до зниження активності протеасомної деградації фактору транскрипції NFE2L2 і, як наслідок, посилення експресії антиоксидантних генів. Застосування омавелоксолону в добовій дозі 150 мг схвалено в США для лікування дорослих та дітей старших за шістнадцятирічний вік, хворих на атаксію Фрідрейха. Також продемонстровано ефективність застосування омавелоксолону у хворих з синдромами Лея, CPEO, KSS, MELAS.

Досліджується можливість, ефективність та безпечність застосування диметилфумарату в добовій дозі 110 мг/кг для лікування атаксії Фрідрейха.

4.1.3.1.3.4. Інші антиоксиданти

При лікуванні ПМЦ можливе використання інших антиоксидантів, таких як: мелатонін, JP4–039 (похідне граміцидину S),

алорегнанолон, диметилмалонат; гліциризинова кислота; КоQ10; антиоксиданти, що містять селен.

4.1.3.1.4. Препарати, що сприяють генерації оксиду азоту та асоційованих з ним сигнальних шляхів

Мітохондріальні захворювання зазвичай супроводжуються зниженням активності генерації монооксиду азоту (NO). В основі зниження концентрації NO лежать: дефіцит попередників NO, пригнічення активності нітрооксидсинтаз та секвестрація NO компонентами комплексів I та V МДЛ. Особливо низький рівень концентрації метаболітів NO (нітритів та нітратів) спостерігається у хворих із синдромом MELAS. Показано, що розвиток інсультоподібних епізодів у хворих на синдром MELAS обумовлений виснаженням пулу NO. Заповнення пулу NO досягається призначенням лікарських засобів, які є субстратами механізмів генерації NO, та препаратів, які активують NO-асоційовані сигнальні шляхи, поповнюючи дефіцит впливу NO.

Для дотації субстратів механізмів генерації NO використовують препарати L-аргініну та L-цитруліну. Застосування L-аргініну та L-цитруліну в лікуванні ПМЦ призводить до підвищення генерації NO, зниження концентрації аланіну та молочної кислоти в сироватці крові. Внутрішньовенне введення L-аргініну під час інсультоподібних епізодів у хворих із синдромом MELAS сприяє регресові клінічних симптомів. Пероральний прийом L-аргініну хворими на синдром MELAS у міжприступному періоді запобігає рецидивування інсультоподібних епізодів. Незважаючи на те що призначення L-цитруліну зумовлює значніше посилення генерації NO, ніж застосування L-аргініну, клінічні ефекти монотерапії цитруліном хворих на ПМЦ не вивчалися.

Найважливішим наслідком дефіциту NO є недостатність синтезу циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Подолання недостатності цГМФ може бути здійснено призначенням інгібіторів фосфодієстерази типу 5 (phosphodiesterase type-5 – PDE-5). Терапія високоселективними інгібіторами PDE-5 (аванафілом,

варденафілом, силденафілом, тадалафілом, уденафілом) призводить до збільшення концентрації цГМФ за рахунок попередження його деградації. Однак, на думку більшості експертів, для допуску інгібіторів PDE-5 у клінічну практику лікування хворих на ПМЦ необхідне проведення подальших досліджень, які б дозволили уточнити як показання для їх призначення, так і технології застосування цих препаратів.

4.1.3.1.5. Активація синтезу АТФ

Зниження активності синтезу АТФ є характерною ознакою дефектів функціонування комплексу 5 МДЛ. Комбіноване введення фебуксостату та інозину підвищує рівень концентрації як гіпоксантину, так і АТФ у сироватці крові. Фебуксостат є інгібітором ксантиноксидоредуктази, а інозин – ключовим метаболітом, що бере участь у біосинтезі пуринів. Продемонстровано, що пероральна поєднана терапія фебуксостатом у дозі 20 мг та інозином у дозі 0,5 г на добу протягом 14 діб сприяє покращенню стану хворих з мутацією m.12192G>A гена *MT-TH*.

4.1.3.1.6. Індукція мітохондріального біогенезу

Відмінною рисою ПМЦ є енергетична недостатність клітин, яка зумовлена мітохондріальною дисфункцією. За фізіологічних умов підвищення потреби в енергії індукує мітохондріальний біогенез, що призводить до збільшення пулу мітохондрій. Основним індуктором мітохондріального біогенезу є коактиватор PGC-1 α . Медикаментозне підвищення рівня експресії PGC1 α індукує мітохондріальну проліферацію, а також підвищує активність цитохром с оксидази. Для активації мітохондріального біогенезу можуть використовуватись різні медикаментозні препарати, які є індукторами PRKA, SIRT1, PPAR (табл. 99).

Таблиця 99

Фармакологічна активація мітохондріального біогенезу

Лікарський засіб	Ефект
Індуктор PPKA	
5-аміноімідазол-4-карбоксамід рибонуклеозид	Підвищення експресії PGC-1α. Попередження розвитку міопатії в експериментальних тварин
Індуктори SIRT1	
Нікотинова кислота	Підвищення експресії PGC-1α. Гіперацетилювання НАД ⁺ зумовлює зниження генерації лактату
Аципімокс (дериват ніацину; acipimox; 5-carboxyl-2-methyl pyrazine 1-oxide – AIMM)	Підвищення експресії PGC-1α, пригнічення периферичного ліполізу
KL1333	Підвищення експресії PGC-1α модулювання, інтрацелюлярного рівня НАД ⁺ , посилення продукції АТФ
Гідрокситірозол	Підвищення експресії PGC-1α, експресії супероксиддисмутази 1 та 2, секвестосоми-1, гемоксигенази 1
I-BET 525762A	Підвищення експресії PGC-1α, інгібування протеїну 4, що містить бромодомен (bromodomain-containing protein 4 – BRD4), що зумовлює підвищення рівня білка COX5a в комплексі I МДЛ
SRT2104 (похідне ресвератролу)	Підвищення експресії PGC-1α. Сприяє швидкому відновленню аденозиндифосфату та фосфокреатину
Кверцетин	Підвищення експресії PGC-1α, підвищення активності МДЛ
Куркумін	
Епікатехін	
Агоністи PPAR	
Безафібрат (bezafibrate), панагоніст PPAR	Підвищення експресії PGC-1α. Терапія безафібратом у добовій дозі 600–1200 мг хворих на метаболічне захворювання, обумовлене мутацією m.3243A>G гена MT-TL1, протягом 12 тижнів зумовлює зменшення кількості СОХ-негативних м'язових волокон та поліпшення скорочувальної функції серця
Тіазолідиндіони, агоністи PPAR-γ	Підвищення експресії PGC-1α. Росиглітазон індукує мітохондріальний біогенез у нейронах мозку експериментальних тварин
REN001, агоніст PPAR-δ	Підвищення експресії PGC-1α

Проведені дослідження активаторів мітохондріального біогенезу показали їхню клінічну ефективність та безпеку. Фармакологічна активація PRKA, SIRT1, PPAR індукує мітохондріальний біогенез та сприяє поліпшенню стану загального мітохондріального пулу.

4.1.3.1.7. Регуляція динаміки мітохондрій та активності мітофагії

Мітохондріальна система являє собою єдиний комплекс, який складається з органел, що постійно діляться і зливаються. Процеси ділення та злиття мітохондрій регулюються профузійними білками мітофузинами MFN1 та MFN2; протеїном оптичної атрофії OPA1, динамін-подібним протеїном DNM1L та протеїном ділення мітохондрій FIS1. Фармакологічне управління активністю протеїнів, які визначають мітохондріальну динаміку, сприяють подоланню дефіциту функціональної недостатності мітохондрій при хворобі Шарко-Марі-Тута 2А та аутосомно-домінантній атрофії зорового нерва.

Фармакологічними модуляторами злиття та ділення мітохондрій є мітохондріальний інгібітор ділення мітохондрій-1 (mitochondrial division inhibitor-1 – MDIVI-1), який являє собою хіназолінон і пептид P110. Як MDIVI-1, так і P110 мають здатність селективно інгібувати активність протеїну DNM1L, попереджаючи його взаємодію з білком FIS1. Застосування MDIVI-1 і P110 пригнічує надлишкове ділення мітохондрій, що призводить до підвищення енергогенерації та пригнічення р53-опосередкованого апоптозу в нейронах.

Також розроблено та проходить випробування цитотоксичний некротизуючий фактор 1 (cytotoxic necrotizing factor-1 – CNF1), який є токсином уропатогенної бактерії *Escherichia coli*. Продемонстровано, що фактор CNF1 діє на Rho ГТФазу, регулюючи стан цитоскелета клітини. Фактор CNF1, індукуючи синтез F-актину, сприяє елонгації мітохондрій, що супроводжується збільшенням генерації АТФ, зокрема, у фібробластах. Вважають,

що CNF1 може стати одним з найважливіших компонентів терапії хворих на синдром MERRF, викликаний мутацією m.8344A>G гена *MT-TK*.

Активність мітофагії, яка забезпечує деградацію та елімінацію пошкоджених мітохондрій, визначає загальний функціональний стан енергозабезпечення клітини. Мітофагія регулюється протеїнами, пов'язаними з аутофагією (autophagy-related proteins – ATG), активність яких пригнічується механістичною мішенню комплексу рапаміцину 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1 – mTORC1). На основі рапаміцину розроблено препарат еверолімус, який є алостеричним інгібітором mTORC1. Продemonстровано, що застосування еверолімусу при лікуванні синдромів Лея та MELAS (m.3243A>G) сприяє покращенню загального стану хворих.

4.1.3.1.8. Кардіоліпінпротекторна терапія

Кардіоліпін являє собою фосфоліпід, який, на відміну від інших фосфоліпідів мітохондріальних мембран, є димером, що містить чотири ацильні ланцюги і два фосфатидилові фрагменти, пов'язані з гліцеринном. Характерною особливістю кардіоліпіну є його виняткова локалізація на внутрішній мембрані мітохондрій, де він міцно зв'язує структури комплексів III та IV МДЛ, полегшуючи перенесення електронів. Унікальна конічна форма тривимірної структури молекули кардіоліпіну дозволяє йому змінювати кривину пов'язаної з ним внутрішньої мембрани та брати участь у формуванні мітохондріальних крипт. Таким чином, кардіоліпін бере участь у функціонуванні МДЛ, формуванні та підтримці мітохондріальних крипт, регуляції мітохондріального біогенезу, динаміки, мітофагії мітохондрій. Розташування кардіоліпіну поруч із джерелами АКМ несе високий ризик його переокислення. Окислення кардіоліпіну вивільняє цитохром c із внутрішньої мітохондріальної мембрани в цитоплазму клітини, де він, зв'язуючись з APAF-1, активує прокаспазу 9, яка запускає апоптотичну загибель клітини. Медикаментозний захист карді-

оліпіну від перекисного окислення, враховуючи його значення у життєдіяльності мітохондрій, вважають одним із ключових напрямів терапії ПМЦ.

Як протектор кардіоліпіну розроблено лікарський препарат еламіпретид – пептид Сзето-Шіллера (SS-31, МТП-131, Бендавія), якому експертами FDA надано статус орфанного препарату, призначеного для лікування хворих з первинними мітохондріальними міопатіями. Еламіпретид має здатність селективно зв'язуватися з кардіоліпіном та запобігати його окисленню за рахунок нейтралізації $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 . Препарат еламіпретид вводиться внутрішньовенно, добова доза становить 40 мг/кг, тривалість терапії сягає 24 тижні. Основними показаннями призначення еламіпретиду є первинні мітохондріальні міопатії, атрофія зорового нерва, синдроми Барта, LHON.

4.1.3.1.9. Посиндромна терапія первинних мітохондріальних цитопатій

4.1.3.1.9.1. Мітохондріальна епілепсія

Протисудомна терапія у хворих на ПМЦ проводиться відповідно до загальних принципів лікування епілепсії, за винятком призначення вальпроєвої кислоти. При лікуванні епілепсії у хворих на ПМЦ рекомендують використовувати такі антиконвульсанти, як бензодіазепін, габапентин, лакосамід, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін, перанпанель, руфінамід, стирипентол. Необхідно враховувати, що у більшості хворих на ПМЦ відзначається рефрактерна форма епілепсії, яка потребує призначення двох або навіть трьох антиконвульсивних лікарських засобів.

Препаратом вибору першої лінії антиконвульсивної терапії вважають леветирацетам, який призначається по 20–40 мг/кг на добу. Леветирацетам у хворих з ПМЦ найчастіше поєднують із клоназепамом, клобазамом або топіраматом.

Препарати вальпроєвої кислоти є абсолютно протипоказаними лікарськими засобами при лікуванні епілепсії у хворих з ПМЦ, особливо з синдромами, які викликані мутаціями гена *POLG*. При *POLG*-асоційованих захворюваннях приймання вальпроєвої кислоти може спричинити блискавичний розвиток печінкової недостатності. У хворих із синдромами виснаження мтДНК не рекомендується призначення вигабатрину, який інгібує конверсію АДФ в АТФ, тим самим сприяючи виснаженню мтДНК. Хворим з ПМЦ не рекомендується призначати протисудомні засоби, які можуть індукувати міоклонус, такі як: вігабатрін, габапентин, карбамазепін, ламотриджин, окскарбазепін, прегабалін, тіагабін, фенітоїн, фенобарбітал. Застосування зонісаміду, примідону не завжди супроводжується досить вираженим клінічним ефектом у хворих на ПМЦ.

Для лікування епілепсії у хворих з ПМЦ запропоновано немедикаментозний спосіб лікування – транскраніальна стимуляція постійним струмом (transcranial direct current stimulation – TDCS), суть якої полягає в подачі постійного струму на електроди, розміщені на шкірі голови. За рахунок деполяризації або гіперполяризації нейронів, TDCS має антиконвульсивну дію навіть у випадках рефрактерної епілепсії. Показано ефективність та безпечність застосування TDCS при лікуванні рефрактерного фокального епілептичного статусу у хворих з ПМЦ, обумовленої мутацією с.1399G>А гена *POLG*.

4.1.3.1.9.2. Інсультоподібні епізоди

Враховуючи, що в патогенезі розвитку інсультоподібних епізодів центральну роль відіграє дефіцит NO, призначення дотаційної терапії аргініном та цитруліном визначає усунення гострого неврологічного розладу у хворих з синдромом MELAS.

У гострий період інсультоподібного епізоду рекомендується первинне болюсне внутрішньовенне введення L-аргініну в дозі 500 мг/кг маси тіла у дітей або 10 г/м² поверхні тіла у дорослих індивідуумів протягом 3 годин від моменту виникнення симпто-

мів, з наступним внутрішньовенним введенням аналогічної дози аргініну шляхом безперервної інфузії протягом 24 годин кожні наступні 3–5 діб. Надалі L-аргінін призначається перорально в добовій дозі 0,15–0,3 г/кг протягом 18 місяців. Внутрішньовенна терапія L-аргініном усуває прояви чотирьох основних симптомів інсультоподібних епізодів, таких як: головний біль, нудота та блювання, порушення свідомості та розлади зору. Пролонгована пероральна терапія L-аргініном запобігає виникненню рецидивів інсультоподібних епізодів. Систематичне введення L-аргініну, яке досягає підтримки концентрації аргініну в сироватці крові на рівні не менше ніж 168 ммоль/л, сприяє підвищенню якості та тривалості життя у хворих із синдромом MELAS.

4.1.3.1.9.3. Мітохондріальні нейропатії

При лікуванні хворих із мітохондріальними нейропатіями рекомендується використовувати вітаміни (B₂, B₃, B₁₂, C, E та фолієву кислоту); похідне вітаміну E (сонлікроманол); протектор кардіоліпіну (еламіпретид); а також убіхінон, ідебенон, α-ліпоеву кислоту, карнітин, креатин, L-аргінін, глутатіон.

Згідно з міжнародним консенсусом, препаратом першої лінії терапії спадкової оптичної нейропатії Лебера, тривалість якої не перевищує одного року, є ідебенон. Препарат призначається перорально в добовій дозі 10 мг/кг (у дорослих 900 мг), мінімальна тривалість курсу становить 12 місяців. Проходять останні фази клінічних випробувань: антиоксиданту сонлікроманолу; препарату ленадогену нолпарвовіка, розробленого на основі аденоасоційованого вектора та призначеного для лікування хворих з синдромом LHON, викликаного мутацією m.11778G>A гена *MT-ND4*; еламіпретиду як лікарського засобу, що попереджає апоптоз гангліозних клітин сітківки. Також для лікування хворих з LHON використовують трансплантацію аутологічних стовбурових клітин, отриманих з кісткового мозку.

4.1.3.1.9.4. Мітохондріальні міопатії

У хворих з мітохондріальними міопатіями рекомендують призначення дозованих фізичних навантажень, кетогенної дієти, вітамінних (нікотинову кислоту), невітамінних кофакторів (убіхінону, ідебенону), антиоксидантів (омавелоксолону, сон-лікроманолу, елампіретиду), активаторів мітохондріального біогенезу (панаконіста PPAR безафібрату, KL1333), протектора кардіоліпіну елампіретиду.

4.1.3.1.9.5. Мітохондріальні кардіоміопатії

У хворих з мітохондріальними кардіоміопатіями проводиться стандартна терапія, згідно з рекомендаціями щодо надання медичної допомоги хворим із серцевою недостатністю. Мітохондріально-спрямована терапія кардіоміопатій включає призначення кофакторів МДЛ (убіхінону, ідебенону, L-карнітину, креатину та L-аргініну), вітамінів (тіаміну, рибофлавіну, вітамінів С і Е), за необхідності проведення гемодіалізу для зниження концентрації молочної кислоти і гіперамоніємії. Відсутність ефекту від терапії та серцева недостатність, яка прогресує, є показаннями для проведення трансплантації серця.

4.1.3.1.9.6. Мітохондріальні гепатопатії

Основні компоненти медикаментозної терапії, які рекомендуються при лікуванні хворих на мітохондріальну гепатопатію, наведені в табл. 100.

Таблиця 100

Особливості терапії мітохондріальної гепатопатії

Лікарський засіб	Добова доза
Тіамін	По 100 мг перорально, добову дозу ділять на три прийоми
Рибофлавін	По 50–400 мг перорально, приймають один раз на добу ввечері перед сном
Вітамін С	По 5 мг/кг маси тіла, перорально, приймають один раз на добу
Вітамін Е	По 25 МО/кг маси тіла, але не більше ніж 400 МО на добу, перорально, приймають один раз на добу
Убіхінон	По 10–30 мг/кг маси тіла перорально, добову дозу ділять на три прийоми та приймають після їжі
Ідебенон	По 5 мг/кг маси тіла перорально, добову дозу ділять на три прийоми
L-карнітин	По 10–100 мг/кг маси тіла, внутрішньовенно чи перорально. При пероральному шляху введення добову дозу ділять на три прийоми
Креатин	По 0,1 г/кг маси тіла перорально приймають один раз на добу
L-аргінін	По 500 мг/кг, внутрішньовенно, протягом 1–3 днів у період кризи; потім по 150–300 мг/кг перорально, добову дозу ділять на три прийоми

При гепатоцеребральній формі MTDPS 3, викликаній мутацією гена *DGUOK*, що перебігає без неврологічних порушень, показано трансплантацію печінки. Трансплантація печінки не рекомендується хворим з мітохондріальною гепатопатією, яка супроводжується ураженням центральної нервової системи, через відсутність ефективності та високий ризик несприятливого результату оперативного втручання.

4.1.3.1.9.7. Мітохондріальні нефропатії

Однією з форм мітохондріальних нефропатій, що становить загрозу життю хворого, є прогресивний стероїдрезистентний нефротичний синдром, обумовлений мутаціями генів *COQ2*, *COQ6*, *COQ8B*. При лікуванні КоQ-дефіцитного стероїдрезистентного прогресуючого нефротичного синдрому рекомендують призначати препарати убіхінону у високих дозах (30 мг/кг на добу) на фоні імуносупресивної терапії.

4.1.3.1.9.8. Цукровий діабет 2 типу, асоційований з мітохондріальними цитопатіями

Ключовою особливістю лікування ЦД 2 типу у хворих на ПМЦ вважають виключення зі схеми лікування метформіну. Згідно з численними дослідженнями метформін має інгібуючий вплив на МДЛ. Призначення метформіну індукує розвиток метформін-асоційованого лактатацидозу (metformin-associated lacticacidosis – MALA), який супроводжується розвитком поліорганної недостатності, виникненням аритмій серцевої діяльності та може стати причиною летального виходу.

4.1.3.1.9.9. Лактатацидоз

Терапевтичні заходи при лікуванні кризового підвищення рівня лактату (вище ніж 4,0 ммоль/л) спрямовані на пригнічення молочної кислоти та зниження рівня ацидозу в периферичній крові. Якщо хворий отримує препарати, такі як: ацетамінофен, агоністи β -адренорецепторів, метформін, ціаногени, галотан, пропофол, ізоніазид, вальпроєва кислота, сульфасалазин, які сприяють розвитку лактатацидозу, – їх приймання необхідно негайно скасувати

На відміну від терапії лактатацидозу типу А, при якому необхідно збалансувати споживання та забезпечення киснем, лікування лактатацидозу типу Б має бути спрямоване переважно на причини гіперпродукції молочної кислоти. Для зниження активності продукції молочної кислоти рекомендують внутрішньовенне введення тіаміну в дозі 15–30 мг/кг, рибофлавіну в дозі 10 мг/кг та перорально – біотину в дозі 15 мг/кг, убіхінону в дозі 5–20 мг/кг, L-карнітину в дозі 50–100 мг/кг на добу.

Зниження рівня ацидемії досягається призначенням гідрокарбонату натрію, трису, карбікарбу, дихлорацетату або цитрату натрію (табл. 101).

Таблиця 101
Механізм дії, показання та дозування препаратів, що нейтралізують ацидоз

Препарати	Механізм дії	Показання до призначення	Добова доза	Шляхи введення
Гідрокарбонат натрію	Екстрацелюлярна буферизація іонів водню з генерацією CO_2	Гострий ацидоз	Об'єм (мл) 4% розчину гідрокарбонату натрію = дефіцит баз $(-\text{BE}) \times 0,3 \times \text{кг}$. У середньому 2–5 ммоль/кг	Повільне внутрішньовенне введення
Трис (трис-гідроїмелітамінометан)	Екстра- та інтрацелюлярна буферизація іонів водню з генерацією CO_2	Гострий ацидоз	Об'єм (мл) розчину Трис = дефіцит баз $(-\text{BE}) \times 1,1 \times \text{кг}$	Повільне внутрішньовенне введення протягом 1 години
Карбікарб (суміш карбонату та гідрокарбонат натрію у співвідношенні 1:1)	Екстрацелюлярна буферизація іонів водню з генерацією CO_2	Гострий ацидоз		Повільне внутрішньовенне введення
Дихлорацетат	Внутрішньоклітинне зниження продукції лактату за рахунок інгібування кінрази піруватдегідрогенази	Гострий та хронічний ацидоз	По 25–50 мг/кг	Пероральне введення, у виняткових випадках внутрішньовенне введення
Цитрат натрію	Екстрацелюлярна буферизація іонів водню з генерацією CO_2	Хронічний ацидоз	По 0,5–1 ммоль / кг	Пероральне введення

Вважають, що першим заходом при лікуванні хворих з тяжким ацидозом може бути внутрішньовенне введення гідрокарбонату натрію. Показанням для внутрішньовенного введення гідрокарбонату натрію вважають важку ацидемію – зниження рН нижче за 7,2. Однак буферизація гідрокарбонатом натрію може супроводжуватися побічними ефектами, такими як: гіперосмольність, гіпернатріємія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, посилення внутрішньоклітинного ацидозу, які призводять до розвитку набряку мозку та об'ємного навантаження шлуночків серця. Відсутність поліпшення клініко-лабораторного стану протягом 2–4 годин терапії гідрокарбонатом натрію, а також перевищення молочною кислотою рівня 20 ммоль/л та зниження рН нижче за 7,0 є показаннями для проведення гемодіалізу.

Альтернативним методом лікування лактатацидозу вважають призначення дихлорацетату. Дихлорацетат інгібує кіназу піруватдегідрогенази (pyruvate dehydrogenase kinase – PDK), яка фосфорилує піруватдегідрогеназу і пригнічує її активність. Інгібування PDK забезпечує піруватдегідрогеназі її каталітично активний нефосфорильований стан і, як наслідок, достатню активність процесу окислення пірувату в ацетил-КоА, який надходить у цикл трикарбонових кислот. Запобігання акумуляції пірувату знижує його конверсію в лактат, що сприяє зниженню рівня лактатацидозу. При лактатацидозі призначається дихлорацетат у дозі 25–50 мг/кг на добу. Пролонговане застосування дихлорацетату може призвести до розвитку периферичної нейропатії. Вважають, що нормалізація рівня молочної кислоти в сироватці крові має бути досягнута в перші вісім годин лікування. Відомо, що чим довше триває період критичного лактатацидозу, тим вищий рівень смертності хворих на ПМЦ.

У хворих на ПМЦ, що супроводжуються хронічним метаболічним ацидозом, лікування лактатацидозу рекомендується проводити цитратом натрію перорально. Цитрат натрію призначається по 0,2–0,3 ммоль/кг тричі на добу. Побічними явищами

терапії цитратом натрію є спазми м'язів, гастроінтестинальні розлади, гіпернатріємія.

4.1.3.2. Прецизійні методи лікування

Прецизійна терапія представлена методами генетичних маніпуляцій у хворих на ПМЦ, викликаних мутаціями мтДНК та ядерної ДНК.

4.1.3.2.1. Прецизійна терапія мітохондріальних захворювань, викликаних мутаціями мтДНК

Прецизійне лікування ПМЦ, викликаних мутаціями мтДНК, включає методи: 1) формування алотопічної експресії мітохондріальних генів; 2) заміни мітохондріальних генів ортологами; 3) мітохондріальної аугментаційної терапії; 4) регулювання трансляції транскриптів мРНК мітохондріальних генів; 5) забезпечення мітохондрій нуклеїновими кислотами.

4.1.3.2.1.1. Формування алотопічної експресії мітохондріальних генів

Алотопічна експресія мітохондріальних генів є методом лікування, в основі якого лежить навмисна транслокація конкретного гена мтДНК в ядро клітини з подальшим імпортом синтезованого поліпептиду з цитоплазми в мітохондрії. Необхідно зазначити, що поліпептиди, які кодуються мтДНК, відрізняються високим рівнем гідрофобності, що може призвести до їхньої агрегації в цитоплазмі клітини.

Одним з найбільш випробуваних препаратів, які призводять до алотопічної експресії певного мітохондріального гена, є рекомбінантний продукт GS010 (ленадоген нолпарвовек), аденоасоційований з вірусом серотипу 2 (recombinant adeno-associated viruses 2 – AAV2), що несе модифіковану комплементарну ДНК, яка кодує людський мітохондріальний білок ND4 дикого типу. Доклінічні дослідження показали, що rAAV2/2-ND4 ефективно усуває дисфункцію комплексу I у клітинах, що несуть мутацію m.11778G>A гена *MT-ND4*. Одноразове інтравітреальне

введення препарату rAAV2/2-ND4 у дозі 9×10^{10} вірусних геномів у 90 мкл на одне очне яблуко сприяє підвищенню гостроти зору у хворих із синдромом LHON, який обумовлений мутацією m.11778G>A гена *MT-ND4*. Клінічний ефект відзначається через 9 місяців після введення препарату. Терапія синдрому LHON за допомогою препарату rAAV2/2-ND4 характеризується хорошим профілем безпеки.

4.1.3.2.1.2. Заміна мітохондріальних генів людини ортологічними генами

Заміна мітохондріальних мутантних генів на невеликі ортологічні гени є новим напрямом генотерапії. Зокрема, експериментально показано, що трансфекція гена *NDI1* дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, продукт якого каталізує перенесення електрона від NADH до убіхінона і є ортологом людської дегідрогенази, сприяє відновленню активності комплексу I МДЛ.

Рекомбінантний препарат rAAV-NDI1, який являє собою AAV2, що несе послідовність гена *NDI1* при інтравітреальному введенні мишам з експериментальним синдромом LHON запобігає розвитку атрофії зорового нерва. Вважають, що заміна аберантних мітохондріальних мутантних генів ортологами має істотну перевагу над алотопічною експресією генів субодиниць мітохондріального комплексу як терапію синдрому LHON.

4.1.3.2.1.3. Мітохондріальна аугментаційна терапія

Мітохондріальна аугментаційна терапія є трансплантацією хворому материнських мітохондрій, що несуть нормальну мтДНК. В основі цієї терапії лежить здатність екзогенних мітохондрій проникати в клітини та зливатися з їх ендогенною мітохондріальною мережею. Міжклітинний трансфер мітохондрій може здійснюватися при злитті клітин через канали щільних сполук або за допомогою тунельних нанотрубок і позаклітинних везикул. На підставі досліджень механізмів мітохондріального трансферу розроблено кілька методів штучного трансферу або

трансплантації мітохондрій, які дозволяють переносити здорові мітохондрії в клітини, такі як: коінкубаційне перенесення мітохондрій, мітоцепція (MitoCeption), мітопунш (Mitopunch), трансфер мітохондрій за допомогою ліпосом, пептиду Рер-1, магнітних кульок та магнітної пластини. У клінічній практиці найчастіше використовують коінкубаційний трансфер мітохондрій, суть якого полягає у спільній інкубації здорових мітохондрій та клітин реципієнтів.

Для проведення мітохондріальної аугментаційної терапії використовують гемопоетичні стовбурові клітини (hematopoietic stem cells – HSC) хворого, які попередньо збагачують материнськими мітохондріями. Перед забором HSC хворому призначають філграстим, який посилює лейкопоез, і плеріксафор, який мобілізує стовбурові клітини. Селекцію гемопоетичних стовбурових клітин хворого проводять за допомогою системи селекції клітин CliniMAC S. Мітохондрії витягуються з лейкоцитів, отриманих з крові матері хворого. Методом спільної інкубації отримані CD34⁺HSC хворого збагачують материнськими мітохондріями. Надалі CD34⁺HSC, збагачені мітохондріями, внутрішньовенно вводять хворому. Цільова доза CD34⁺HSC становить 4×10^6 клітин/кг маси тіла хворого. Вважають, що мітохондріальна аугментаційна терапія є ключовим терапевтичним методом метаболічного порятунку, значущість якого неможливо переоцінити під час лікування мітохондріальних енцефаломіопатій. Мітохондріальна аугментаційна терапія рекомендується хворим із синдромами Кернса–Сейра, Пірсона та виснаження мтДНК. Мітохондріальна аугментаційна терапія характеризується досить високою ефективністю. Після проведеної мітохондріальної аугментаційної терапії у хворих відзначається зниження гетероплазмії і ступеня клінічних проявів захворювання та підвищення рівня якості життя. Однак довгостроковий терапевтичний ефект мітохондріальної аугментаційної терапії досягається лише при багаторазовій трансплантації мітохондрій.

4.3.2.2.1.4. Регуляція трансляції транскриптів мРНК мітохондріальних генів

Лікарські засоби, створені на основі РНК, мають високоселективний інгібуючий вплив на таргетні транскрипти мРНК і тим самим модулюють активність та тривалість трансляції. Основні класи препаратів, створених на основі РНК, представлені одноланцюговими антисмисловими олігонуклеотидами (antisense oligonucleotide – ASO) та дволанцюговими малими інтерферуючими РНК (small interfering RNA – siРНК). Препарати ASO специфічно зв'язуються з цільовими мРНК та блокують синтез білка. Терапія ASO застосовується лише у випадках, коли причинний дефект гена проявляється як домінантно-негативна мутація або супроводжується посиленням експресії гена.

Наразі розроблені препарати ASO: касимерсен (SRP-4045), етеплірсен, голодірсен, які схвалені FDA для лікування м'язової дистрофії Дюшенна; та нусінерсен, який схвалений FDA для лікування спінальної м'язової атрофії. Антисмислові олігонуклеоти дикасимерсен, етеплірсен і голодірсен призводять до пропуску екзонів 45, 51, 53 гена *DMD* відповідно і синтезу усіченого, але функціонально активного дистрофіну. Препарати ASO для лікування ПМЦ перебувають у ранній фазі дослідження. Вважають, що точне пригнічення мутованих мітохондріальних транскриптів мРНК може використовуватися для лікування хворих із гетероплазматичними мутаціями.

4.1.3.2.1.5. Забезпечення мітохондрій нуклеїновими кислотами

Оптимізація забезпечення мітохондрій нуклеїновими кислотами сприймається як перспективна майбутня стратегія медикаментозного лікування ПМЦ. Для підвищення ефективності доставлення мітохондріальних транспортних РНК (мт-тРНК) у мітохондріальний матрикс були розроблені наноносії Mito-Porter, система трансфекції ліпосомоподібних везикул на основі DQAcом, комплекс імпорту РНК (RNA import complex – RIC).

Наноносій Mito-Porter є ліпосомним носієм, який доставляє макромолекулярні вантажі в мітохондрії за допомогою злиття мембран. Комплекс RIC був виділений із мітохондрій кінетопластидного паразита *Leishmania tropica* і складається з трьох протеїнових субодиниць, дві з яких безпосередньо зв'язуються з сигналами імпорту двох молекул тРНК різних субпопуляцій, а третя субодиниця RIC9 забезпечує імпорт цього комплексу в мітохондрії. Комплекс RIC може імпортувати мітохондрії тРНК, які кодуються в ядерному геномі.

Зокрема, за допомогою структурної модифікації мт-тРНК дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* були створені молекулярні конструкти, які імітують людські мт-тРНК лізину: мт-тРНК^{Lys(CUU)} (tRK1), мт-тРНК^{Lys(UUU)} (tRK2) та мт-тРНК^{Lys(UUU)} (tRK3) – для лікування синдромів MERRF та MELAS, асоційованих з мутаціями гена *MT-TK*.

Однак, незважаючи на докази доставлення екзогенних нуклеїнових кислот у мітохондрії клітини, дослідження цього методу лікування не було реалізоване на експериментальних тваринах.

4.1.3.2.2. Прецизійна терапія мітохондріальних захворювань, викликаних мутаціями ядерної ДНК

Основними методами прецизійного лікування ПМЦ, спричинених мутаціями одного гена ядерної ДНК, є: маніпуляції, спрямовані на зниження рівня концентрації токсичних метаболітів; нуклеозидна шунтуюча терапія та генна терапія.

4.1.3.2.2.1. Методи лікування, спрямовані на зниження рівня концентрації токсичних метаболітів

Методи, спрямовані на зниження рівня концентрації токсичних метаболітів використовують при лікуванні хворих із синдромом мітохондріальної нейрогастроентерофалопатії (MNGIE), який є єдиним ПМЦ, прямим чином зумовленим накопиченням токсичних метаболітів. Тимідинфосфорилаза (thymidine phosphorylase – TYMP) відіграє ключову роль у метаболічному шляху

порятунку нуклеозидів, каталізуючи оборотне фосфорилування дезокситимідину та дезоксиуридину з утворенням тиміну та урацилу. Мутації гена *TYMP* призводять до продукції аберантної молекули ферменту. Дефіцит функціональної активності аберантної *TYMP* супроводжується накопиченням дезокситимідину та дезоксиуридину. У хворих із синдромом MNGIE рівень концентрації дезокситимідину та дезоксиуридину в сироватці крові досягає надзвичайних значень 10–20 мкмоль/л. Тоді як фізіологічна норма вмісту цих нуклеотидів становить менше за 0,05 мкмоль/л. Конститутивно експресована тимідинкіназа 2 перетворює тимідин на тимідин-монофосфат, а дезоксиуридин і дезоксицитидин на їх відповідні монофосфатні нуклеотиди. Виникнення дисбалансу пулу дезоксинуклеотидів у мітохондрії спричиняє порушення реплікації мтДНК, яке супроводжується виникненням численних делецій, точкових мутацій мтДНК та зменшенням кількості копій мтДНК (виснаженням мтДНК). Дефіцит копій мтДНК, що наростає, з часом призводить до неможливості виконання OXPHOS в мітохондріях.

Для лікування хворих на синдром MNGIE розроблено два методи прецизійної терапії, що сприяють елімінації надлишкового вмісту дезокситимідину та дезоксиуридину з організму. Це трансфузія еритроцитів з інкапсульованою тимідинфосфорилазою (erythrocyte-encapsulated thymidine phosphorylase – EE-TP) і трансплантація алогенних гематопоетичних стовбурових клітин (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – AHSCT).

Терапія EE-TP полягає в інфузії хворому аутологічних еритроцитів, в які попередньо інкапсують тимідинфосфорилазу бактерії *Escherichia coli*. Продемонстровано, що використання EE-TP супроводжується покращенням стану хворих із синдромом MNGIE. Однак інфузія еритроцитів з інкапсульованою тимідинфосфорилазою сприяє лише короточасному зниженню концентрації дезокситимідину та дезоксиуридину в сироватці крові хворих.

Для проведення AHSCT потрібен ретельний вибір донора гематопоетичних стовбурових клітин, щоб мінімізувати ризик розвитку відторгнення трансплантата. Як донори рекомендуються близнюки або неспоріднені особи, які мають збіг алелей HLA-A, B, C, DRB1 і DQB1 з хворим. Мобілізування аутологічних стовбурових клітин проводять за допомогою гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору. Трансплантація алогенних CD34⁺HSC запобігає прогресуванню захворювання у всіх хворих із синдромом MNGIE, проте об'єктивний регрес клінічних проявів захворювання відзначається лише через два роки після проведеної процедури.

Нині AHSCT вважають єдиним ефективним методом лікування хворих із синдромом MNGIE. Необхідно враховувати, що виконання AHSCT супроводжується високим ризиком несприятливого виходу.

За неможливості проведення AHSCT хворим на синдром MNGIE рекомендують гемодіаліз або трансплантацію печінки.

4.1.3.2.2.2. Нуклеозидна шунтуюча терапія

Мутації генів ядерної ДНК, які беруть участь в обміні дезоксинуклеотидтрифосфатів, призводять до нестабільності мтДНК, що клінічно може виявлятися як тяжкою гепатоцеребральною енцефалопатією, так і інфантильною міопатією або прогресуючою зовнішньою офтальмоплегією у дорослих. Відновлення балансу дезоксинуклеотидтрифосфатів сприяє стабільності мтДНК.

Відомо, що мітохондріальна тимідинкіназа 2 є ключовим ферментом, який, рятуючи нуклеозиди, каталізує перенесення γ-фосфату АТФ на піримідинові нуклеозиди (2'-дезокситимідин і 2'-дезоксцитидин), що зумовлює утворення тимідинмонофосфату та цитидинмонофосфату. Ці дезоксинуклеозидмонофосфати послідовно фосфорилуються до дезоксинуклеозидтрифосфатів, які під час реплікації включаються до мтДНК. Дефіцит ТК2 призводить до недостатності цих нуклеозидтрифосфатів у мітохондрії, що зумовлює порушення реплікації мтДНК. Поповнення

дефіциту цих дезоксинуклеозидтрифосфатів дозволяє відновити реплікацію мтДНК.

Хворим на мітохондріальну міопатію, зумовлену мутаціями гена *TK2* (MTDPS 2 типу), рекомендується пероральне призначення дезокситимідину та дезоксицитидину в дозі 400 мг/кг на добу. Нуклеозидна шунтуюча терапія характеризується високим профілем ефективності та безпеки. Призначення дезокситимідину та дезоксицитидину сприяє збільшенню м'язової сили, що дозволяє хворим з тяжким перебігом захворювання відмовитися від штучної вентиляції легень. Найвища ефективність нуклеозидної шунтуючої терапії відзначається у хворих із ранньою маніфестацією *TK2*-пов'язаної міопатії.

4.1.3.2.2.3. Генна терапія

Вважають, що в майбутньому ключовим методом прецизійної терапії моногенних ПМЦ, викликаних мутаціями генів ядерної ДНК, стане генна терапія. Канонічна генна терапія заснована на доставці в ядро клітини копії таргетного гена дикого типу. Функціонування екзогенної копії гена дикого типу після його впровадження в ядро клітини супроводжується синтезом повноцінного протеїну, що призводить до покращення стану здоров'я хворого. Препарати генної терапії є вірусними або невірусними векторами, які містять повноцінну послідовність ДНК цільового гена. Як вірусні вектори використовують аденовіруси, аденоасоційовані віруси, лентивірус, а невірусних векторів – плазміді та частинки біоматеріалу. Найчастіше як вектор використовують рекомбінантні аденоасоційовані віруси (rAAV). Використання векторів, що базуються на різних серотипах AAV, дозволяє здійснювати тканинспецифічну генну терапію (табл. 102).

Таблиця 102

Органи, тканини організму людини
та вектори доставлення генів

Органи та тканини	Серотипи AAV
Головний мозок	AAV2, AAV5, AAV8, AAV9, AAVrh.10
Сітківка	AAV2-HBKO, AAV 2. NN, AAV 2. GL, AAV5, AAV 9
Скелетні м'язи	AAV1, AAV8, AAV9, AAVrh.74
Серце	AAV1, AAV6, AAV8, AAV9, AAVrh.10, AAVrh.74
Травний тракт	AAV2, AAV5, AAV6, AAV8, AAV9
Печінка	AAV3B, AAV2, AAV5, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh.10
Підшлункова залоза	AAV2, AAV7
Нирки	AAV2, AAV3B, AAV5, AAV7, AAV8, AAVrh74

Нині препарати генної терапії моногенних ПМЦ, викликаних мутаціями генів ядерної ДНК, проходять дослідження на експериментальних тваринах (табл. 103).

Таблиця 103

Досліджувані препарати генної терапії моногенних первинних
мітохондріальних цитопатій, спричинених мутаціями генів
ядерної ДНК

Генний препарат		Експериментальна модель	Ефект
Ген, що до- ставляється	Вектор		
<i>ETHE1</i>	AAV2/8	Модель етилмалонової енцефалопатії (миші з нокаутом гена <i>Ethe1</i>)	Збільшення тривалості життя мишей
<i>FDXR</i>	AAV-PHP.B, AAV9	Модель атаксії Фрідрейха (миші з мутацією R389Q гена <i>Fdxr</i>)	Поліпшення гостроти зору, зменшення ступеня рухових порушень та сенсорної нейропатії
<i>NDUFS4</i>	AAV2/9	Модель синдрому Лея (миші з нокаутом гена <i>Ndufs4</i>)	Регрес клінічних проявів захворювання та збільшення тривалості життя мишей
<i>NDUFS4</i>	AAV-PHP.B		
<i>OPA1</i>	AAV2	Модель атрофії зорового нерва (гемізиготні миші <i>Opa1</i> [±] , що несуть людський трансген <i>OPA1</i> з мутацією c.2708_2711delTTAG)	Помірне відновлення гостроти зору

Генний препарат		Експериментальна модель	Ефект
Ген, що доставляється	Вектор		
<i>SLC25A46</i>	AAV-PHP.B	Миші з нокаутом гена <i>Slc25a46</i>	Поліпшення гостроти зору, зменшення ступеня рухових порушень, збільшення тривалості життя мишей
<i>TK2</i>	AAV9	Модель дефіциту TK2, MTDP5 2 типу (миші з мутацією гена <i>Tk2^{K1}</i>)	Збільшення тривалості життя мишей
<i>TYMP</i>	Ленти-вірусний вектор	Модель синдрому MNGIE (миші з подвійним нокаутом генів <i>Tymp / Upp 1</i>)	Відновлення активності тимідинфосфорилази у клітинах периферичної крові експериментальних мишей
<i>TYMP</i>	AAV 2/8-TBG		Відновлення активності тимідинфосфорилази у печінці
<i>WWTR1</i>	AAV9	Модель синдрому Барта (миші з нокаутом гена <i>Wwtr1</i>)	Регрес клінічних симптомів

Ефективність генної терапії підтверджено на моделях мітохондріальних порушень.

4.1.4. ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ОРГАНІВ

Хворим на ПМЦ, які характеризуються прогресом серцевої або печінкової недостатності, рекомендується трансплантація ураженого органу.

Хворі з мітохондріальною кардіоміопатією у 82 % випадків не доживають до шістнадцятирічного віку. Своєчасне проведення трансплантації серця значно збільшує тривалість життя цих хворих. Показано, що тривалість життя після трансплантації серця у хворих з мітохондріальною кардіоміопатією порівнянна з такою у хворих, ураження серця яких спричинена іншими не мітохондріальними причинами.

Основним показанням для проведення трансплантації печінки є прогресуюча печінкова недостатність у хворих на гепатоцеребральні форми синдромів виснаження мтДНК. Водночас не рекомендується проведення трансплантації печінки у хворих на синдром Альперса–Гуттенлохера та ПМЦ, які супроводжуються ознаками значного ураження центральної нервової системи. Показано, що трансплантація печінки у цієї категорії хворих не сприяє збільшенню тривалості життя хворого.

4.1.5. ФІЗІОТЕРАПІЯ

Одним з немедикаментозних методів лікування хворих на ПМЦ вважають фотобіомодуляцію. Фотобіомодуляція (near-infrared light-emitting diode – NIR-LED) є методом лазерної терапії із застосуванням електромагнітного випромінювання в діапазоні від червоного до ближнього інфрачервоного світла (з довжиною хвилі 600–1100 нм). В основі фотобіомодуляції лежить здатність світла цього спектра індукувати цитохром с оксидазу, посилюючи генерацію АТФ. Також фотобіомодуляція ініціює фотодисоціацію оксиду азоту від цитохром с оксидази, що призводить до підвищення його концентрації і, як наслідок, зростання вмісту цГМФ, який сприяє виживанню клітин. Однак на сьогодні відсутні клінічні випробування, які б оцінили ефективність цього методу лікування ПМЦ.

4.2. ПРОФІЛАКТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Для запобігання розвитку ПМЦ запропоновано та розроблено кілька генетичних технологій, що дозволяють уникнути передачі материнської аберантної мтДНК дитині або редагувати причинно-значущі порушення геному. Генетичні маніпуляції з мтДНК спрямовані на зниження рівня гетероплазмії.

Основними методами, які дозволяють знизити рівень гетероплазмії, є мітохондріальна замісна терапія, методи, що ґрунтуються на використанні нуклеаз, та редагування основ. Редактори основ можуть бути використані і для профілактики ПМЦ, в основі яких лежить мутація ядерної ДНК.

4.2.1. Мітохондріальна замісна терапія

Мітохондріальна замісна терапія, або метод мітохондріального донорства, є масовою заміною аномального мітохондріального геному ооциту хворої матері на здоровий мітохондріальний геном ооциту донора під час проведення репродуктивного екстракорпорального запліднення. Нині розроблено кілька методів виконання замісної мітохондріальної терапії: трансфер пронуклеусів (pronuclear transfer – PNT), трансфер материнського веретена (maternal spindle transfer – MST), трансфер полярних тілець (polar body genome transfer – PBT).

4.2.1.1. Трансфер пронуклеусів

Технологія трансферу пронуклеусів полягає в тому, що після запліднення ооцитів матері та донора сперматозоїдами батька, роблять заміну двох пронуклеусів у зиготі, утвореної при заплідненні донорського ооциту, на пронуклеуси зиготи, сформованої при заплідненні материнського ооциту. Трансплантацію пронуклеусів біологічних батьків у донорську зиготу зі здоровими мітохондріями проводять за допомогою електричних імпульсів або ліпідних оболонок інактивованого гемаглютинуючого японського вірусу (inactivated hemagglutinating virus of Japan – HVJ-E) після вилучення пронуклеусів з донорської зиготи (рис. 104).

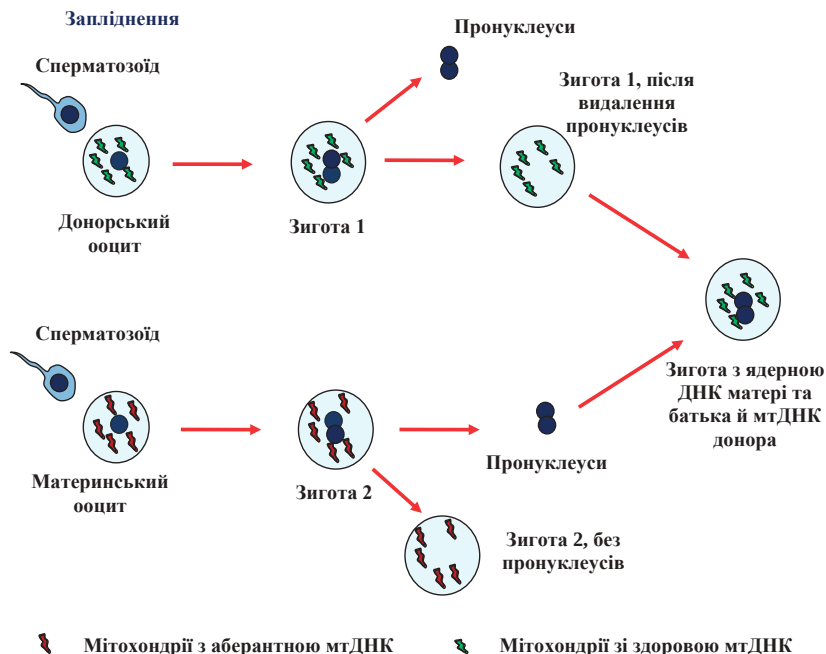


Рис. 104. Технологія трансферу пронуклеусів

Друга за рахунком у світі дитина від трьох батьків була народжена в Україні у 2017 році. Дитина народилася без будь-яких клінічних ознак ПМЦ.

4.2.1.2. Трансфер материнського веретена

На відміну від трансферу пронуклеусів трансфер материнського веретена проводиться до запліднення ооциту сперматозоїдами батька. Материнський веретеноподібний комплекс на стадії метафази II вилучається з ооциту і трансплантується в донорський ооцит, який був попередньо позбавлений власного веретеноподібного комплексу (рис. 105).

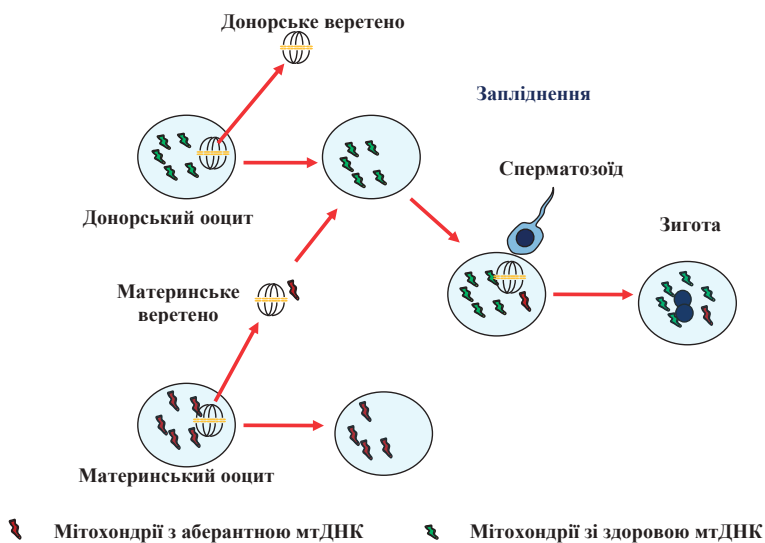


Рис. 105. Технологія трансферу материнського веретена

Враховуючи, що при трансплантації материнського веретена захоплюються ділянки цитоплазми материнського ооциту, у сформованій зиготі виявляється невелика кількість мітохондрій, що містять аберантну мтДНК.

4.2.1.3. Трансфер полярних тілець

Мітохондріальна замісна терапія може бути виконана у вигляді трансферу перших та других полярних тіл. У процесі мейозу при асиметричному цитокінезі утворюються звичайний ооцит і невелика клітина, з обмеженим об'ємом цитоплазми, яка має такий самий хромосомний матеріал, що й первинний ооцит. З огляду на те, що ця клітина розташовується на полюсі звичайного ооциту, вона дістала назву «полярне тільце». При асиметричному мейозі I утворюється перше полярне тільце, яке має диплоїдний набір хромосом, а при мейозі II – друге полярне

тільце, яке має гаплоїдний набір хромосом. Технологія трансферу перших полярних тілець схожа на MST, але веретено в донорському ооциті замінюється не веретеном ооциту, а веретеном першого полярного тілця матері (рис. 106).

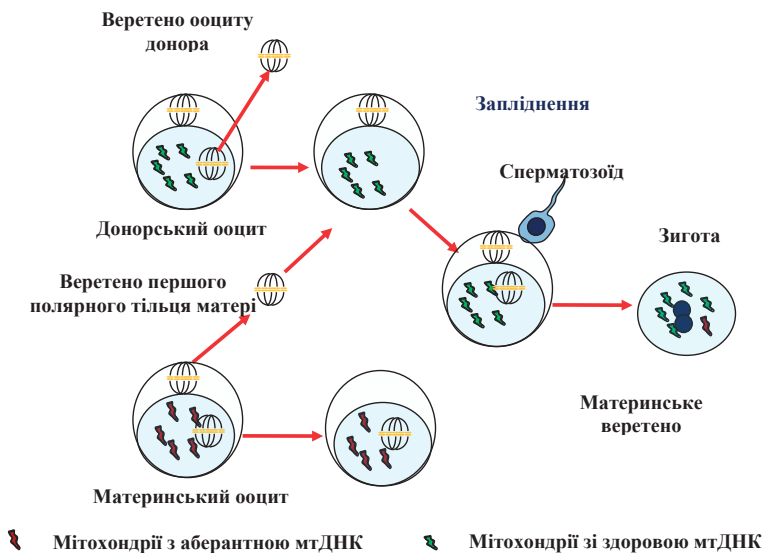


Рис. 106. Технологія трансферу перших полярних тілець

Технологія трансферу других полярних тілець схожа на PNT, але пронуклеуси в донорському ооциті замінюються не пронуклеусами ооциту, а пронуклеусами другого полярного тільця матері (рис. 107).

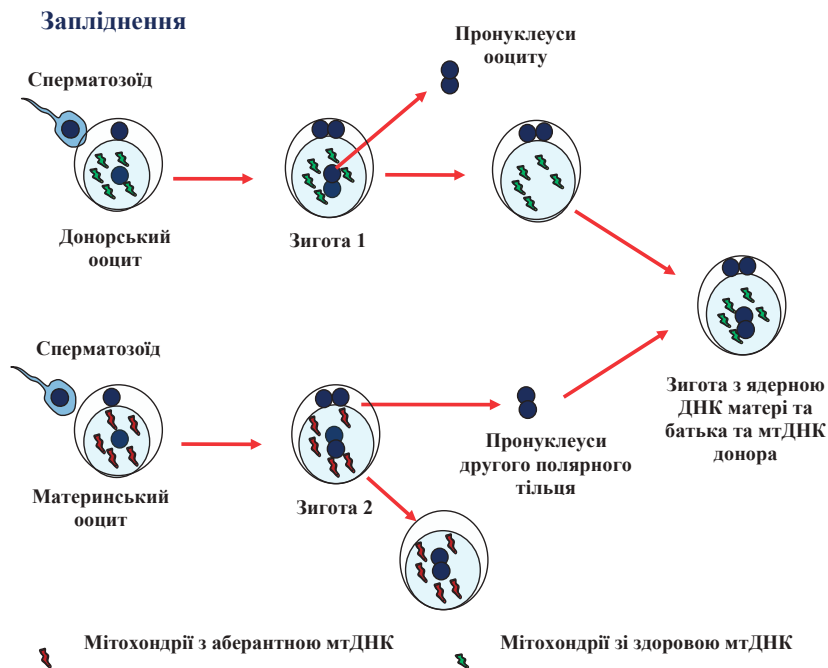


Рис. 107. Технологія трансферу других полярних тілець

Технологія трансферу других полярних тілець пов'язана з мінімальним рівнем перенесення абераційної мтДНК. Вважають, що для широкого впровадження у практику технологій РВТ необхідно проведення подальших пролонгованих досліджень ефективності та безпеки їх використання.

4.2.2. Методи, що ґрунтуються на використанні нуклеаз

Використання ендонуклеаз, які ініціюють процес лінеаризації, розщеплюючи кільцеві мутантні молекули мтДНК, сприяє зниженню представництва абераційної мтДНК у мітохондріях. Так, враховуючи, що в мітохондріях відзначається фізіологічна недостатність активності систем репарації мтДНК, навіть

після одного DSB, індукується деградація молекули мтДНК із подальшою елімінацією її фрагментів. Елімінація фрагментів розщепленої мутантної молекули мтДНК супроводжується посиленням реплікації дикої мтДНК. Руйнування мутантної мтДНК та реплікація здорової мтДНК зумовлює зниження рівня гетероплазії. Для індукції DSB аберантної мтДНК використовують ендонуклеази мітохондріально-націлені, такі як: 1) ендонуклеази рестрикції (mitochondrially targeted restriction endonucleases – mitoRE), 2) нуклеази з доменами цинкових пальців (zinc-finger nucleases – mtZFN) і 3) ефекторні нуклеази, подібні до активаторів транскрипції (transcription activator-like effector nucleases – mitoTALEN). Розриви дволанцюжкової мтДНК, що виникли, активують системи репарації ДНК, що спричиняє гомологічну або негомологічну рекомбінацію. Характеристика ендонуклеаз, що знижують рівень гетероплазмії, наведена в табл. 104.

Таблиця 104

Характеристика ендонуклеаз, що лінеаризують мтДНК

[Yang X. та співавт., 2021]

Характеристики	mitoRE	mtZFN	mitoTALEN
Метод рекогніції	Передвстановлена рекогніція	Розпізнавання за допомогою білків, що містять домен цинкового пальця	Розпізнавання за допомогою білків, що містять домен TALE
Тип ендонуклеази	Ендонуклеази рестрикції	Димер FokI	Димер FokI
Особливості послідовності розпізнавання	Залежить від типу ферментів рестрикції	Розпізнавання 9–18 п.н. з двох сторін подвійного ланцюга ДНК	Розпізнавання 14–20 п.н. з двох сторін подвійного ланцюга ДНК
Таргетна молекула	ДНК, РНК	ДНК	ДНК
Переваги	Висока точність розпізнавання та ефективність розщеплення	Низька імуногенність та легке транспортування	Висока специфічність, простота транспортування та експлуатації
Недоліки	Обмежена кількість цілей, відсутність можливості створення штучних конструкцій	Низький рівень специфічності	Трудомісткість використання

Ферменти mitoRE мають високу точність розпізнавання та ефективність розрізання мтДНК. Однак специфічні цільові послідовності, які можуть бути розпінані mitoRE, властиві лише небагатьом мутаціям мтДНК. У зв'язку з цим mitoRE є інструментом генетичного втручання, який має дуже обмежені можливості зниження рівня гетероплазмії. На сьогодні ідентифіковано незначну кількість специфічно націлених ендонуклеаз mitoRE. Зокрема, показано, що мутація m.8993T>G пов'язана з розвитком синдромів Лея, NARP та MILS, генерує сайт SmaI/XmaI, який не спостерігається у дикого типу. Мітохондріально-націлена ендонуклеаза рестрикції SmaI/XmaI може розщеплювати мтДНК у регіоні розташування SNV m.8993T > G гена *MT-ATP6* (рис. 108).

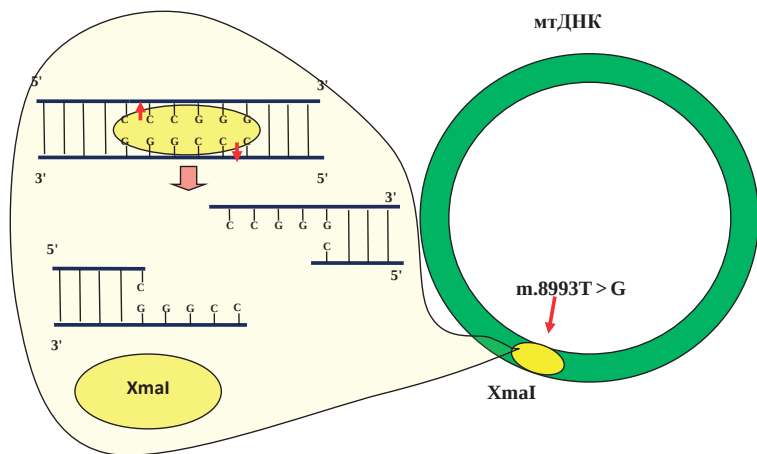


Рис. 108. Механізм дії ендонуклеази рестрикції mitoSmaI / mitoXmaI

Трансфекція mito-SmaI/mitoXmaI цибридам (цитоплазматичним гібридам) з рівнем гетероплазмії більше ніж 90 % призводить до зменшення кількості аберантних мтДНК мутаціями m.8993T>G та збільшення кількості молекул мтДНК дикого типу. Зниження

рівня гетероплазмії супроводжується значним підвищенням активності АТФ-синтази.

Мітохондріально-націлені ендонуклеази mtZFN, mitoTALEN є дизайнерськими конструктами, які відрізняються від mitoRE наявністю молекулярних механізмів рекогніції довгих конкретних послідовностей мтДНК, розташованих навколо таргетного сайту. Здатність розпізнавання специфічних послідовностей мтДНК надає ендонуклеазам цих груп високий ступінь специфічності дії, рівень якої значно перевищує такий у mitoRE. Рекогніцію певної послідовності мтДНК в ендонуклеази mtZFN виконує протеїн, що містить домен цинкового пальця, а в ендонуклеази mitoTALEN – протеїн TALEN, що складається з численних ДНК-зв'язувальних модулів TALE. Нині розроблені правила створення доменів цинкового пальця і TALE, які дозволяють формувати такі протеїнові конструкції, які мають високий афінітет до заданих послідовностей мтДНК. Вважають, що ZFN, TALEN є найефективнішими системами редагування геному, навіть точнішими ніж CRISPR/Cas9.

Мітохондріально-націлені нуклеази з доменами цинкових пальців є димерами, кожен з мономерів яких складається з модифікованого домену цинкового пальця, пов'язаного з неспецифічною ендонуклеазою рестрикції Fok I. Зв'язування доменів цинкового пальця зі специфічними послідовностями мтДНК з різних сторін таргетного сайту викликає димеризацію та активацію ендонуклеази FokI, яка розщеплює мтДНК в регіоні таргетного сайту (рис. 109).

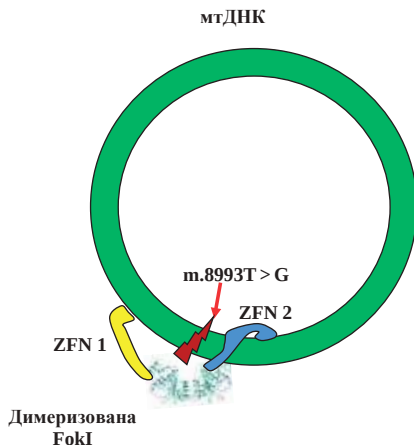


Рис. 109. Механізм дії m.8993T > G mtZFN

Створено конструкції mtZFN, які націлені на мутований сайт m.8993T > G гена *MT-ATP6*, асоційований із синдромами NARP і MILS, і на великомасштабну делецію m.8483–13459del4977 мтДНК, пов'язану з розвитком синдромів Кернса–Сейра, Пірсона. Однак для досягнення значного зниження рівня гетероплазмії необхідно проведення кількох трансфекцій препарату mtZFN, що повторюються.

Мітохондріально-націлені нуклеази, подібні до активаторів транскрипції, складаються з домену рекогніції певної послідовності мтДНК і неспецифічної ендонуклеази Fok I. Враховуючи, що домен рекогніції ДНК mitoTALEN складається приблизно з 20 модулів TALE, кожен з яких зв'язується тільки з одним нуклеотидом, mitoTALEN має високий рівень специфічності взаємодії з сайтами мтДНК. Після таргетного зв'язування доменів розпізнавання ДНК зі специфічними послідовностями мтДНК двох мономерів mitoTALEN з різних кінців таргетного сайту відбувається димеризація та активація ендонуклеази Fok I. Активована ендонуклеаза FokI розщеплює мтДНК у регіоні цільового сайту. Механізм дії ендонуклеази mitoTALEN, націленої на мутований сайт m.14459G > A гена *MT-ND6*, наведений на рис. 110.

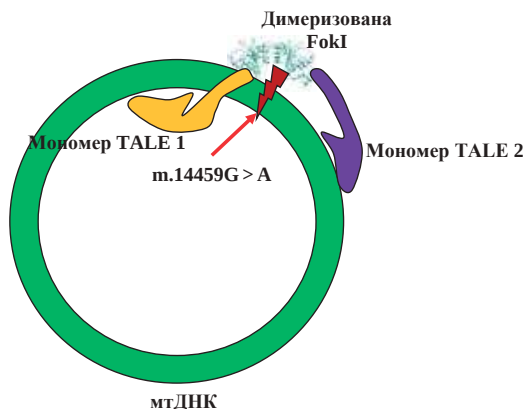


Рис. 110. Механізм дії m.14459G > A mitoTALEN

Для зниження гетероплазмії розроблено кілька нуклеаз mitoTALEN, націлених на мутації: m.14459G > A гена *MT-ND6*, з якою пов'язано розвиток синдрому LHON; m.8344A > G гена *MT-TK*, яка викликає розвиток синдрому MERRF; m.13513G > A гена *MT-ND5*, що лежить в основі синдромів Лея та MELAS. Показано, що трансфекція мітохондріально-орієнтованих mitoTALEN за рахунок елімінації аберантних мтДНК, що несуть таргетні мутації, призводить до суттєвого та певного зниження рівня гетероплазмії.

Одним з останніх досягнень ендонуклеазної терапії є розробка мономерного препарату, заснованого на використанні нуклеази I-TevI. Молекула mitoTev-TALE, який націлений на мутацію m.8344A>G гена *MT-TK*, складається з домену рекогніції TALE, який пов'язаний з нуклеазою I-TevI замість ендонуклеази Fok I. Мономер нуклеази I-TevI індукує DSB на сайті CNNNG мтДНК.

Таким чином, мітохондріально-орієнтовані нуклеази сприяють цілеспрямованій деградації мутантних мтДНК, що призводить до зниження рівня гетероплазмії (табл. 105).

Таблиця 105

Мітохондріально-націлені нуклеази та таргетні мутації мтДНК людини

Мітохондріально-націлені нуклеази	Таргетні мутації мтДНК	Ефект
mitoRE	m.8993T>G гена <i>MT-ATP8</i>	Зниження рівня гетероплазмії
mitoZFN	m.8483_13459del4977	Зниження рівня гетероплазмії
	m.8993T>G гена <i>MT-ATP8</i>	Зниження рівня гетероплазмії
mitoTALEN	m.8483_13459del4977	Зниження рівня гетероплазмії
	m.3243A>G гена <i>MT-TL1</i>	Зниження рівня гетероплазмії
	m.8344A>G гена <i>MT-TK</i>	Зниження рівня гетероплазмії
	m.9176T>C гена <i>MT-ATP6</i>	Зниження рівня гетероплазмії
	m.13513G>A гена <i>MT-ND5</i>	Зниження рівня гетероплазмії
	m.14459G>A гена <i>MT-ND6</i>	Зниження рівня гетероплазмії, відновлення активності комплексу I
mitoTev-TALE	m.8344A>G гена <i>MT-TK</i>	Зниження мутантного гаплотипу

Незважаючи на наявні докази ефективного зниження рівня гетероплазмії *in vitro* та *in vivo* під впливом ендонуклеаз, для дозволу використання у клінічній практиці mitoRE, mitoZFN, mitoTALEN потрібно удосконалення методів їх доставлення, підвищення нуклеазної активності, подолання імуногенності та визначення ефективних дозувань для лікування.

4.2.3. Методи редагування основ ДНК

Для редагування ядерної ДНК використовують редактори CRISPR/Cas, які засновані на системі захисту бактерій та архей від чужорідної ДНК. Вперше система кластерних регулярно розташованих коротких паліндромних повторів (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – CRISPR) та CRISPR-асоційованих протеїнів (CRISPR-associated protein – Cas) була виявлена у бактерій *Escherichia coli*. Послідовність CRISPR складається з численних повторів коротких консерва-

тивних послідовностей ДНК, розділених некодуючими ділянками ДНК – спейсерами. Повтори є паліндромною шпилькоутворювальною послідовністю, а спейсери є фрагментами чужорідної ДНК. Захисна реакція CRISPR/Cas системи бактерій може бути представлена так. У відповідь на впровадження чужорідної ДНК індукується синтез протеїну Cas, який дефрагментує ДНК на короткі послідовності і вставляє їх як спейсери між паліндромними повторами в послідовність CRISPR ДНК бактерій. При повторній інвазії цієї чужорідної ДНК в бактерію, активується транскрипція конкретного спейсера, який несе фрагмент послідовності впровадженої ДНК, що призводить до утворення РНК CRISPR (crPHK). Транскрипт crPHK у поєднанні з трансаактивуючою tracrPHK (tracrPHK) визначає цілеспрямованість доставлення протеїну Cas до чужорідної ДНК, тим самим сприяючи ефективності селективної деградації ДНК.

Системи CRISPR/Cas залежно від сигнатурного білка представлені шістьма типами. Вважають, що найкращою системою редагування у людини є CRISPR/Cas IIb типу, яка містить як сигнатурний протеїн Cas9. Домени розщеплення ДНК – RuvC і HNH (His-Asn-His) – Cas9 індують DSB у сайті ДНК, розташованому на 3 п. н. вище за мотив, під'єднаний до протоспейсера в цільовій ДНК.

Редактори CRISPR IIb типу складаються з двох основних компонентів: ендонуклеази Cas9, яка опосередковує розщеплення ДНК, та химерної одинарної направляючої РНК (single guide RNA – sgPHK). Молекула sgPHK складається з crPHK, яка визначає геномну мішень, і трансаактивуючої tracrPHK, яка є каркасом для молекул crPHK та Cas9. Молекула sgPHK направляє ендонуклеазу Cas9 у цільовий локус геному, де Cas9 викликає DSB. Ендонуклеаза Cas9 викликає DSB у молекулі ДНК за 3–4 нуклеотиди до мотиву, прилеглого до протоспейсера (prot-сайту). Слід зазначити, що система CRISPR/Cas забезпечує лише виникнення DSB, а редагування генів здійснюється механізмами

репарації ДНК, які активуються DSB. Під час репарації ДНК, яка виконується механізмами гомологічної рекомбінації (homologous recombination – HR) та з'єднання негомологічних кінців ДНК (non-homologous end-joining – NHEJ), відбувається редагування ДНК.

Використання системи CRISPR/Cas9 для редагування мтДНК не отримало однозначного експертного схвалення через недостатність механізмів репарації мтДНК, що дозволяють з високою точністю маніпулювати мітохондріальним геномом. Для розширення сфери застосування CRISPR/Cas9 розроблено нову систему редагування основ за допомогою каталітично неактивного білка Cas9, кон'югованого з бактеріальною деаміназою. Вважають, що ця комбінована система може бути використана для ефективного редагування мтДНК, оскільки не вимагає індукції механізмів HR.

Для редагування мтДНК використовують редактори нуклеотидних основ, що базуються на специфічній дезаміназі дволанцюгової ДНК (double-stranded DNA deaminase toxin A – DddA). Вперше DddA виділено з бактерій *Burkholderia cenocepacia*. Конструкція редакторів цитозинових основ, що використовують DddA (DddA-derived cytosine base editors – DdCBE) представлена двома плечима. Кожне плече DdCBE містить протеїн TALE, злитий з N- або C-кінцем деаміназного домену DddA, і пов'язаний із сигналом націлювання на мітохондрії (mitochondrial targeting signal – MTS) та інгібітором урацилглікозилази (uracil glycosylase inhibitor – UGI). Додавання UGI до TALE приблизно у 8 разів збільшує ефективність DdCBE-редагування. Плечі молекули DdCBE до взаємодії з мтДНК перебувають в дисоційованому стані, що дозволяє деаміназному домену перебувати в неактивному стані. Після взаємодії протеїнів TALE із цільовими сайтами мтДНК відбувається зближення деаміназних доменів різних плечей DdCBE, яке індукує активність їхнього каталітичного центру редагування основ. Редактори DdCBE, не розкручуючи молекулу ДНК, каталізують конверсію основ C•G у T•A і можуть бути вико-

ристані для цільового редагування мтДНК у передімплантаційних ембріонів людини. Редактор DdCBE проводить виключно конверсію цитозину в тимін (С в Т). Нині створені редактори DdCBE, які націлені на шість мітохондріальних генів, такі як: *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-ND4*, *MT-ND5*, *MT-ND6*, *MT-ATP8*. Вважають, що канонічний редактор мтДНК без використання CRISPR технологій є інструментом генної інженерії, як для створення точних генетичних моделей, так і лікування ПМЦ. При використанні цитидиндезаміназ «G1397-split» DdCBE редагується близько 42 % таргетних нуклеотидів. Однак функціонування редакторів mt-DdCBE може супроводжуватися виникненням нецільових змін як мтДНК, так і ядерної ДНК, що обмежує показання для застосування mt-DdCBE-редагування у клінічній практиці.

Розроблені методи редагування основ при різних мутаціях ПМЦ наведені в табл. 106.

Таблиця 106

Типи редагування основ при первинних мітохондріальних цитопатіях [Wallace DC., 2020]

Редагування	Мітохондріальне захворювання	Ген
Конверсія під- став С•G до Т•А	Спадкова епілепсія, захворювання нирок, успадковані по материнській лінії	<i>MT-TF</i>
	Приглухуватість, розумова відсталість, розлади аутистичного спектра	<i>MT-RNR1</i>
	Синдром MELAS	<i>MT-TL1</i> , <i>MT-CYB</i>
	Синдром Лея	<i>MT-ATP6</i>
	Синдром Лея	<i>MT-ND5</i> , <i>MT-ND6</i>
	Синдром LHON	<i>MT-ND4L</i> , <i>MT-ND6</i>
	Септооптична дисплазія	<i>CYB</i>
Конверсія основ А•Т у G•C	Синдром MELAS	<i>MT-TF</i>
	Синдром несиндромної приглухуватості	<i>MT-RNR1</i>
	Синдром атаксії, міопатії та приглухуватості	<i>MT-TV</i>
	Синдром LHON	<i>MT-ND1</i>
	Синдром CPEO	<i>MT-T1</i>
	Синдром MELAS	<i>MT-TQ</i>
	Мітохондріальна міопатія	<i>MT-TW</i>
	Оптична нейропатія	<i>MT-ND5</i>

Закінчення табл. 106

Редагування	Мітохондріальне захворювання	Ген
Конверсія основ А•Т у С•G	Синдром LHON	MT-ND1, MT-ND6
	Синдром Лея	MT-ND4
Конверсія основ С•G у G•C	Синдром LHON	MT-ND6
Конверсія основ А•Т у Т•А	Синдроми MELAS, CPEO	MT-TL1

Рекомендована література

1. Artika IM. Allotopic expression of mitochondrial genes: Basic strategy and progress. *Genes Dis.* 2019 Aug 31;7(4):578–584. doi: 10.1016/j.gendis.2019.08.001. PMID: 33335957; PMCID: PMC7729113.

2. Barcelos I, Shadiack E, Ganetzky RD, Falk MJ. Mitochondrial medicine therapies: rationale, evidence, and dosing guidelines. *Curr Opin Pediatr.* 2020 Dec;32(6):707–718. doi: 10.1097/MOP.0000000000000954. PMID: 33105273; PMCID: PMC7774245.

3. Berardo A, Domínguez-González C, Engelstad K, Hirano M. Advances in Thymidine Kinase 2 Deficiency: Clinical Aspects, Translational Progress, and Emerging Therapies. *J Neuromuscul Dis.* 2022;9(2):225–235. doi: 10.3233/JND-210786. PMID: 35094997; PMCID: PMC9028656.

4. Bottani E, Lamperti C, Prigione A, Tiranti V, Persico N, Brunetti D. Therapeutic Approaches to Treat Mitochondrial Diseases: «One-Size-Fits-All» and «Precision Medicine» Strategies. *Pharmaceutics.* 2020 Nov 11;12(11):1083. doi: 10.3390/pharmaceutics12111083. PMID: 33187380; PMCID: PMC7696526.

5. Chen P, Yao L, Yuan M, Wang Z, Zhang Q, Jiang Y, Li L. Mitochondrial dysfunction: A promising therapeutic target for liver diseases. *Genes Dis.* 2023 Sep 17;11(3):101115. doi: 10.1016/j.gendis.2023.101115. PMID: 38299199; PMCID: PMC10828599.

6. Del Dotto V, Musiani F, Baracca A, Solaini G. Variants in Human ATP Synthase Mitochondrial Genes: Biochemical Dysfunctions, Associated Diseases, and Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 13;25(4):2239. doi: 10.3390/ijms25042239. PMID: 38396915; PMCID: PMC10889682.

7. Di Donfrancesco A, Massaro G, Di Meo I, Tiranti V, Bottani E, Brunetti D. Gene Therapy for Mitochondrial Diseases: Current Status and Future Perspective. *Pharmaceutics*. 2022 Jun 17;14(6):1287. doi: 10.3390/pharmaceutics14061287. PMID: 35745859; PMCID: PMC9231068.
8. Esteras N, Abramov AY. Nrf2 as a regulator of mitochondrial function: Energy metabolism and beyond. *Free Radic Biol Med*. 2022 Aug 20;189:136–153. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.07.013. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35918014.
9. Gan Z, Fu T, Kelly DP, Vega RB. Skeletal muscle mitochondrial remodeling in exercise and diseases. *Cell Res*. 2018 Oct;28(10):969–980. doi: 10.1038/s41422-018-0078-7. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30108290; PMCID: PMC6170448.
10. Halling JF, Pilegaard H. PGC-1 α -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020 Sep;45(9):927–936. doi: 10.1139/apnm-2020-0005. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32516539.
11. Hanaford AR, Cho YJ, Nakai H. AAV-vector based gene therapy for mitochondrial disease: progress and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jun 6;17(1):217. doi: 10.1186/s13023-022-02324-7. PMID: 35668433; PMCID: PMC9169410.
12. Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases. *Essays Biochem*. 2018 Jul 20;62(3):467–481. doi: 10.1042/EBC20170114. PMID: 29980632; PMCID: PMC6104515.
13. Jackson CB, Turnbull DM, Minczuk M, Gammage PA. Therapeutic Manipulation of mtDNA Heteroplasmy: A Shifting Perspective. *Trends Mol Med*. 2020 Jul;26(7):698–709. doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.006. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32589937.
14. Kim IS, Jo EK. Inosine: A bioactive metabolite with multimodal actions in human diseases. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 16;13:1043970. doi: 10.3389/fphar.2022.1043970. PMID: 36467085; PMCID: PMC9708727.
15. Kornblum C, Lamperti C, Parikh S. Currently available therapies in mitochondrial disease. *Handb Clin Neurol*. 2023;194:189–206. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00007-5. PMID: 36813313.

16. Lee A. Omaveloxolone: First Approval. *Drugs*. 2023 Jun;83(8):725–729. doi: 10.1007/s40265-023-01874-9. PMID: 37155124.
17. Li H, Yang Y, Hong W, Huang M, Wu M, Zhao X. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jan 3;5(1):1. doi: 10.1038/s41392-019-0089-y. PMID: 32296011; PMCID: PMC6946647.
18. Liu Y, Gong JS, Marshall G, Su C, Shi JS, Xu ZH. Technology and functional insights into the nicotinamide mononucleotide for human health. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2023 Aug;107(15):4759–4775. doi: 10.1007/s00253-023-12612-2. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37347262.
19. Mantle D, Hargreaves IP, Domingo JC, Castro-Marrero J. Mitochondrial Dysfunction and Coenzyme Q10 Supplementation in Post-Viral Fatigue Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 1;25(1):574. doi: 10.3390/ijms25010574. PMID: 38203745; PMCID: PMC10779395.
20. McCully JD, Del Nido PJ, Emani SM. Mitochondrial transplantation for organ rescue. *Mitochondrion*. 2022 May;64:27–33. doi: 10.1016/j.mito.2022.02.007. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35217248.
21. Meseguer S, Rubio MP. mt tRFs, New Players in MELAS Disease. *Front Physiol*. 2022 Feb 22;13:800171. doi: 10.3389/fphys.2022.800171. PMID: 35273517; PMCID: PMC8902416.
22. Mikhailov N, Hämläinen RH. Modulating Mitochondrial DNA Heteroplasmy with Mitochondrially Targeted Endonucleases. *Ann Biomed Eng*. 2022 Aug 24. doi: 10.1007/s10439-022-03051-7. Epub ahead of print. PMID: 36001180.
23. Ng WSV, Trigano M, Freeman T, Varrichio C, Kandaswamy DK, Newland B, Brancale A, Rozanowska M, Votruba M. New avenues for therapy in mitochondrial optic neuropathies. *Ther Adv Rare Dis*. 2021 Jul 19;2:26330040211029037. doi: 10.1177/26330040211029037. PMID: 37181108; PMCID: PMC10032437.
24. Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, Klopstock T, Kornblum C, Mancuso M, McFarland R, Sue CM, Suomalainen A, Taylor RW, Thorburn DR, Turnbull DM. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise. *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):573–584. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00098-3. PMID: 34146515.

25. Ng YS, van Ruiten H, Lai HM, Scott R, Ramesh V, Horridge K, Taylor RW, Turnbull DM, Gorman GS, McFarland R, Baker MR. The adjunctive application of transcranial direct current stimulation in the management of de novo refractory epilepsy partialis continua in adolescent-onset POLG-related mitochondrial disease. *Epilepsia Open*. 2018 Jan 11;3(1):103–108. doi: 10.1002/epi4.12094. PMID: 29588995; PMCID: PMC5839316.
26. 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.
27. Omata T, Aoyama H, Murayama K, Takayanagi M, Kawaguchi R, Fujimoto R, Takanashi JI. Efficacy of a mitochondrial drug cocktail in preventing acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci*. 2024 Nov 15;466:123245. doi: 10.1016/j.jns.2024.123245. Epub 2024 Sep 17. PMID: 39303350.
28. Ozek G, Aksoylar S, Uçar SK, Canda E, Akcan M, Cartı O, Siviş ZO, Oymak Y, Yazıcı H, Bax B, Bulut FD, Yoldaş Çelik M, Erdem F, Çoker M, Kansoy S. Hematopoietic stem cell transplantation with reduced toxicity conditioning regimen in mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Jul;70(7): e30334. doi: 10.1002/pbc.30334. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37046411.
29. Park A, Oh M, Lee SJ, Oh KJ, Lee EW, Lee SC, Bae KH, Han BS, Kim WK. Mitochondrial Transplantation as a Novel Therapeutic Strategy for Mitochondrial Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 30;22(9):4793. doi: 10.3390/ijms22094793. PMID: 33946468; PMCID: PMC8124982.
30. Roth TL, Marson A. Genetic Disease and Therapy. *Annu Rev Pathol*. 2021 Jan 24;16:145–166. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032626. PMID: 33497260; PMCID: PMC9704033.
31. Sendra L, García-Mares A, Herrero MJ, Aliño SF. Mitochondrial DNA Replacement Techniques to Prevent Human Mitochondrial Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 7;22(2):551. doi: 10.3390/ijms22020551. PMID: 33430493; PMCID: PMC7827455.
32. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, Neri LM. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*. 2018 Mar

- 30;9(24):17181–17198. doi: 10.18632/oncotarget.24729. PMID: 29682215; PMCID: PMC5908316.
33. Soldatov VO, Kubekina MV, Skorkina MY, Belykh AE, Egorova TV, Korokin MV, Pokrovskiy MV, Deykin AV, Angelova PR. Current advances in gene therapy of mitochondrial diseases. *J Transl Med*. 2022 Dec 5;20(1):562. doi: 10.1186/s12967-022-03685-0. Erratum in: *J Transl Med*. 2023 Feb 8;21(1):96. PMID: 36471396; PMCID: PMC9724384.
34. Tragni V, Primiano G, Tummolo A, Cafferati Beltrame L, La Piana G, Sgobba MN, Cavalluzzi MM, Paterno G, Gorgogliione R, Volpicella M, Guerra L, Marzulli D, Servidei S, De Grassi A, Petrosillo G, Lentini G, Pierri CL. Personalized Medicine in Mitochondrial Health and Disease: Molecular Basis of Therapeutic Approaches Based on Nutritional Supplements and Their Analogs. *Molecules*. 2022 May 29;27(11):3494. doi: 10.3390/molecules27113494. PMID: 35684429; PMCID: PMC9182050.
35. Wallace DC. CRISPR-Free Mitochondrial DNA Base Editing. *CRISPR J*. 2020 Aug;3(4):228–230. doi: 10.1089/crispr.2020.29101.dwa. PMID: 32833534.
36. Yang N, Guan QW, Chen FH, Xia QX, Yin XX, Zhou HH, Mao XY. Antioxidants Targeting Mitochondrial Oxidative Stress: Promising Neuroprotectants for Epilepsy. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Nov 25;2020:6687185. doi: 10.1155/2020/6687185. PMID: 33299529; PMCID: PMC7710440.
37. Yang X, Jiang J, Li Z, Liang J, Xiang Y. Strategies for mitochondrial gene editing. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021 Jun 4;19:3319–3329. doi: 10.1016/j.csbj.2021.06.003. PMID: 34188780; PMCID: PMC8202187.
38. Yoshimi A, Ishikawa K, Niemeyer C, Grünert SC. Pearson syndrome: a multisystem mitochondrial disease with bone marrow failure. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Oct 17;17(1):379. doi: 10.1186/s13023-022-02538-9. PMID: 36253820; PMCID: PMC9575259.
39. Zesiewicz TA, Hancock J, Ghanekar SD, Kuo SH, Dohse CA, Vega J. Emerging therapies in Friedreich's Ataxia. *Expert Rev Neurother*. 2020 Dec;20(12):1215–1228. doi: 10.1080/14737175.2020.1821654. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32909841; PMCID: PMC8018609.

40. Zhong G, Venkatesan JK, Madry H, Cucchiari M. Advances in Human Mitochondria-Based Therapies. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 29;24(1):608. doi: 10.3390/ijms24010608. PMID: 36614050; PMCID: PMC9820658.
41. Zong Y, Li H, Liao P, Chen L, Pan Y, Zheng Y, Zhang C, Liu D, Zheng M, Gao J. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 May 15;9(1):124. doi: 10.1038/s41392-024-01839-8. PMID: 38744846; PMCID: PMC11094169.
42. Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Jul 3;16(1):295. doi: 10.1186/s13023-021-01927-w. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Sep 27;16(1):397. PMID: 34217336; PMCID: PMC8254320.
43. Абатуров О. Є., Волосовець О. П., Юліш О. І. Роль прооксидантної та антиоксидантної систем при запальних захворюваннях органів дихання. Харків: Планета-Прінт, 2013. – 496 с.

ВИСНОВОК

Мітохондрії, забезпечуючи енергією всі клітини організму, є активними учасниками численних фізіологічних процесів, тому більшість порушень функціонування мітохондрій асоційовані з глобальними та множинними патологічними ефектами. Первинні мітохондріальні порушення відбиваються на функціонуванні всіх органів та систем організму, клінічно проявляючись широким симптоматичним розмаїттям – від ізольованих міопатій до мультиорганних уражень, таких як: синдроми Лея, Пірсона, Кернса–Сейра та інших. Дисфункція мітохондрій зумовлює розвиток нейродегенеративних захворювань, на кшталт хвороб Альцгеймера та Паркінсона.

Різноманітність клінічних проявів суттєво ускладнює діагностику мітохондріальних захворювань. Сучасні досягнення технологій ідентифікації генетичних порушень, що лежать в основі розвитку ПМЦ, відкривають нові можливості точної та ранньої діагностики цих захворювань. Лікування хворих на ПМЦ є складним клінічним завданням, вирішення якого ускладнюється недостатньою кількістю експертних рекомендацій. Найвідомішими є рекомендації щодо ведення хворих на ПМЦ, розроблені клінічними експертами центру мітохондріальних досліджень медичної школи університету Ньюкасла (<https://www.newcastle-mitochondria.com/>). Незважаючи на досягнення сучасної медицини, терапія ПМЦ переважно має синдромальний характер і суттєво не впливає на основні патогенетичні механізми захворювання. Наразі високий рівень доказовості клінічної ефективності встановлено лише для деяких лікарських засобів дуже обмеженого кола ПМЦ. Зокрема, рекомендовано використовувати тіамін при порушеннях метаболізму тіаміну, фолієву кислоту при синдромах виснаження

мтДНК, ідебенон при синдромі LHON, L-аргінін при інсультподібних епізодах синдрому MELAS. Висока прогностична оцінка дана можливому застосуванню в широкій клінічній практиці антиоксидантів, таких як: вінцеринон та RP103, протектор кардіоліпіну еламіпретиду, індуктори мітохондріального біогенезу (безафібрат, епікатехін та омавелоксолон). Водночас розроблено цілеспрямовані медикаментозні підходи для лікування конкретних ПМЦ: ТК2-зв'язаної міопатії, синдромів Брауна–Віалетто–Ван Лаєра, MELAS, MNGIE, гаплонедостатності рибофлавінового транспортера *SLC52A1*, множинного дефіциту ацил-КоА-дегідрогенази II типу, ізольованого дефіциту ацил-КоА-дегідрогенази, біотинідази, синтетази голокарбоксилази, коензиму Q₁₀ та інших.

Вважають, що основні досягнення в розробці методів діагностики, профілактики, персоналізованого лікування ПМЦ відбудуться протягом найближчих десятиліть, за рахунок розробки нових діагностичних тестів, підходів генної терапії та відкриття нових малих молекул, що покращують функцію мітохондрій.

Автори висловлюють надію, що матеріал, уміщений в цьому підручнику, сприятиме покращенню діагностики та лікування мітохондріальних захворювань лікарями як загальної клінічної практики, так і спеціалізованих медичних установ.

ЗАВДАННЯ Й ТЕСТИ

ЗАВДАННЯ 1

У дівчинки 4 місяці відмічається дефіцит маси тіла, набряк обличчя, пастозність усього тіла, м'язова гіпотонія та зменшення розмірів зіниць. В анамнезі – часті зригування, функціональна діарея, стеаторея, гіпопластична макроцитарна анемія. При молекулярно-генетичному дослідженні виявлена точкова мутація гена *LAMB2* в 3p21.

Питання:

1. Встановіть попередній діагноз.
2. Який характер має макроцитарна анемія при цьому захворюванні?
3. Визначте найважливіші критерії діагностики.

ЗАВДАННЯ 2

Дитина 6 років зі скаргами на різке погіршення ходи, порушення мови, рухове розгальмовування, емоційну нестійкість, примхливість, м'язову слабкість. Затримка темпів психомоторного розвитку відзначається з 8 місяців, стан погіршився після перенесеного ГРВІ. Від другої вагітності з загрозою переривання. Пологи в строк, нормальний ріст і вага. У фенотипі: гіперпігментація в зоні ліктів, колін, гіпертрихоз, сухість шкіри, алергічний висип, м'язова гіпотонія, гіпомімія, контрактура гомілковостопних суглобів S=D, хода паретична з виразною тулубовою атаксією. При обстеженні: ЯМРТ – розширені тіла бічних шлуночків, УЗД – дифузні, реактивні зміни паренхіми печінки; панкреатопатія. При молекулярній діагностиці – поліморфізм мітохондріальної ДНК.

Питання:

В чому суть молекулярно-генетичних досліджень при мітохондріальних захворюваннях?

Які найчастіші клінічні прояви мітохондріальних захворювань?

До яких порушень призводить більшість мутацій причинно-значущих генів, асоційованих з первинними мітохондріальними цитопатіями?

ЗАВДАННЯ 3

Дівчинка 14 років звернулась до лікаря офтальмолога зі скаргами на зниження гостроти зору, різке обмеження рухів очних яблук, «двоїння» в очах, птоз. З анамнезу відомо, що птоз з'явився за 1 рік до появи маскоподібного обличчя, тремору та болю в м'язах. При офтальмоскопії: білатеральний птоз; диплопія, що не коригується інстиляцією 1 % розчину атропіну сульфату. На очному дні – пігментна грануляція. На ЕКГ: AV-блокада I ст.

Питання:

1. Встановіть попередній діагноз.
2. Які очікувані зміни характерні для лікворної рідини цієї хворої?
3. Визначте найважливіші критерії діагностики.

ЗАВДАННЯ 4

Дівчинка 7 років скаржиться на частий головний біль, запаморочення, нудоту, періодично – блювоту. Часто хворіє на ГРІ. Під наглядом у невролога з приводу епі-синдрому.

У фенотипі: шкіра бліда, пігментна пляма на спині, світле волосся, брахіцефалія, трикутна форма обличчя, відстовбурчені деформовані вуха, епікант, гіпертелоризм, блакитні склери, астигматизм, гіперметропія. Збільшена нижня щелепа, карієс, високе піднебіння, коротка шия, сколіоз, гіпертелоризм сосків.

Біохімічне дослідження: підвищення рівня лактат-пирувату, аланіну, проліну, гліцину.

Проведено повний сиквенс мтДНК: мутації m.3243A>G гена *MT-TL1*.

Питання:

1. Встановіть попередній діагноз.
2. Вкажіть причини та залежно від них особливості цього прояву захворювання.
3. Які варіанти перебігу захворювання? Визначте прогноз.

ЗАВДАННЯ 5

Хлопчик 14 років скаржиться на болі в зоні серця, судоми у м'язах кінцівок, рота. Спостерігається з приводу ДЦП, кардіоміопатії, хронічного гастродуоденіту, дизметаболічної нефропатії, спазму акомодациї.

У фенотипі: помірна гіпереластичність шкіри, одиничні невузи, широке обличчя, виступаючий лоб, зменшені вушні раковини, прирослі мочки, гіпертелоризм, широка спинка носа, відкриті уверх ніздрі, сколіоз, контрактури великих суглобів, деформація стоп, дисплазія лівого кульшового суглоба.

У неврологічному статусі: екзофтальм, не доводить очні яблука в бік, поодинокі ністагмодні реакції, асиметрія носогубних складок. М'язовий тонус знижений. Сухожильні рефлексі послаблені, нечіткий симптом Штрюмпеля праворуч, зниження сили в лівій нозі.

Спостерігається високий рівень концентрації молочної кислоти у сироватці крові та спинномозковій рідині.

Питання:

1. Встановіть попередній діагноз.
2. З якими захворюваннями треба проводити диференційну діагностику?
3. Призначте лікування.

ЗАВДАННЯ 6

Дівчинка 3 років, спостерігається з приводу гіпертрофічної кардіоміопатії з переважним ураженням ендокарда лівого шлу-

ночка. У фенотипі: посилення венозного малюнку в зоні лоба, персистування великого тім'ячка, тонке волосся, блакитні склери, високе піднебіння. Фізичний розвиток нижчий за середній. Помірна затримка психомоторного розвитку.

ЕКГ: гіпертрофія лівого передсердя, лівого шлуночка з його систолічним перевантаженням і субендокардіальною ішемією, порушення метаболізму в міокарді.

Ехо-КГ: збільшення усіх камер серця, потовщення ендокарда лівого шлуночка і його гіпертрофія.

УЗД внутрішніх органів: неоднорідна ехогенність паренхіми печінки.

Нейросонографія: вентрикуломегалія, відсутня порожнина прозорої перетинки, розширена міжпівкульна борозна.

Біохімічне дослідження: підвищення рівня лактат-пирувату, аланіну, проліну, гліцину.

Питання:

1. Встановіть попередній діагноз.
2. Вкажіть, яке дослідження допоможе верифікувати діагноз.
3. Призначте лікування. Які його основні принципи?

ЗАВДАННЯ 7

Хлопчик 13 років направлений до медико-генетичного центру з діагнозом: Синдром Елерса–Данлоса. Гіпотиреоз. Скаржиться на підвищену слабкість, швидку втомлюваність, часті інфекційні захворювання.

У фенотипі: недостатній розвиток підшкірно-жирового шару, виражена сухість шкіри, дрібні невуси на шкірі, трикутна форма обличчя, прирослі мочки вушних раковин, гіпертелоризм, блакитні склери, мікростомія, карієс, високе піднебіння, кіфосколіотична деформація хребта, воронкоподібна деформація грудної клітки, незначна гіпермобільність дрібних суглобів, ламкі нігті.

Неврологічний статус: очні щілини D>S, ністагм, асиметрія носогубних складок, м'язова гіпотонія, сухожильні рефлексії

високі, $D=S$, симптом Бабинського з обох боків. Координаторні проби виконує задовільно.

Біохімічне дослідження: підвищення рівня лактат-пирувату, аланіну, проліну, гліцину.

Питання:

1. Встановіть попередній діагноз.
2. Про що свідчить феномен RRF («рваних червоних волокон»), чим він характеризується?
3. Визначте найважливіші критерії діагностики.

ЗАВДАННЯ 8

На 2-му тижні життя сімейний лікар у хлопчика, що народився на 39 тижні гестації, діагностував респіраторний дистрес-синдром. Прогресивне погіршення загального стану: апатія, блювання, арефлексія, парепарез та гіперкінези нижніх кінцівок. Шумне дихання Кусмауля без запаху ацетону в повітрі, що видихається, гіпотермія. При біохімічному дослідженні крові – рівень молочної кислоти понад 5,6 ммол/л. МРТ головного мозку: симетричне враження базальних гангліїв, спонгіозні дегенеративні зміни.

Питання:

1. Встановіть попередній діагноз.
2. Вкажіть тип успадкування, що характерний для цієї патології.
3. Призначте лікування.

ЗАВДАННЯ 9

У дитини є скарги на нудоту, блювання, дисфагію, постійну діарею, відчуття переповнення в шлунку, генералізовані судоми, прогресуючу м'язову слабкість. У фенотипі – низькорослість, черепно-лицеві дисморфії. При обстеженні: дифузні зміни паренхіми печінки, холестаза, холангіт, метаболічні зміни в нирках; часткова атрофія зорових нервів, лейкодистрофія; в біохімічних

аналізах: підвищення рівня загального холестерину, зниження рівня загального білка, підвищення АСТ, АЛТ. При проведенні молекулярної діагностики виявлений поліморфізм мтДНК ТР-НК-лізин 8860G гена *ТУМР*.

Питання:

1. Встановіть попередній діагноз.
2. Які методи діагностики використовують для встановлення діагнозу мітохондріальної хвороби?
3. З дефіцитом якого ферменту пов'язане накопичення дезоксирибонуклеозидів при цьому захворюванні?

ЗАВДАННЯ 10

Дівчинка 7 років скаржиться на різке зниження гостроти зору, головний біль, нудоту, на висоті головного болю виникає блювота.

Хворіє протягом 1,5 місяців: зір став розпливчастим при яскравому сонячному світлі та в темряві, потім стала погано бачити на ліве око. Тиждень тому знизилася гострота зору і правого ока. У матері дівчинки гострота зору знижена.

Об'єктивно: фізичний розвиток нижчий за середній, кіфосколиотична деформація хребта, арахнодактилія.

При бінокулярній фіксації положення очей правильне, рух очних яблук в повному обсязі, безболісний. Конвергенція збережена. OD=OS: кон'юнктива блідо-рожева, рогівка прозора, волога передньої камери прозора. Зіниця на світло реагує. Кришталік прозорий. Склоподібне тіло без особливостей.

Очне дно: OD – диск зорового нерва блідуватий, трохи набряклий у верхньому сегменті. OS – диск зорового нерва блідуватий, межі розмиті, набряклий. Судини звужені.

Питання:

1. Встановіть попередній діагноз.
2. Які лабораторні ознаки цього синдрому?
3. Призначте лікування.

ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ НА ЗАВДАННЯ:

Завдання 1

1. Синдром Пірсона.
2. Макроцитарна анемія має сидеробластний характер. У кістковому мозку у 70–85 % випадків синдрому Пірсона виявляють кільцеподібні сидеробласти, які є незрілими еритроїдними клітинами з надмірною акумуляцією тривалентного заліза в мітохондріальному матриксі. При сидеробластній анемії більше ніж 15 % еритробластів кісткового мозку представлені кільцеподібними сидеробlastами. Патогномонічною морфологічною ознакою синдрому Пірсона вважають і вакуолізацію мієлоїдних та еритроїдних попередників.
3. Мінімальним діагностичним фенотипічним проявом синдрому Пірсона є поєднання гіпопластичної трансфузійно-залежної сидеробластної анемії, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та симптомів мітохондріальної дисфункції.

Завдання 2

1. Визначення виду мітохондріальної мутації з досить високим співвідношенням аномальної та нормальної мтДНК у зразках м'язової тканини методами ПЛР з гібридизацією *in situ*.
2. Найчастіше первинні мітохондріальні цитопатії клінічно проявляються енцефалопатіями, нейродегенеративними симптомами, нейропатіями, міопатіями, кардіоміопатіями, пігментним ретинітом, атрофією зорового нерва, нейросенсорною приглухуватістю.
3. Більшість мутацій причинно-значущих генів, асоційованих з первинними мітохондріальними цитопатіями, призводить до порушення аеробної генерації енергії мітохондріями, зумовлюючи розвиток мітохондріальної дисфункції, яка характеризується надмірною продукцією активованих кисневмісних метаболітів, розвитком окси-

дативного стресу, порушенням оксидативного стресу. Порушення мітохондріальної генерації енергії клінічно виявляються симптомами ураження всіх органів і систем і насамперед найбільш енергозалежних тканин головного мозку, м'язів, серця, органів зору (сітківки ока) та слуху (вушного равлика).

Завдання 3

1. Синдром Кернса–Сейра.
2. Характерне підвищення рівня концентрації протеїну спинномозкової рідини у лікворі вище ніж 100 мг/дл.
3. Критерієм діагностики синдрому Кернса–Сейра є поєднання пігментної ретинопатії, хронічної прогресуючої зовнішньої офтальмоплегії, порушень провідної системи серця та симптомів мітохондріальної дисфункції.

Завдання 4

1. Синдром MELAS.
2. Є кореляція між ступенем мутації *m.3243A>G* гена *MT-TL1* і характером перебігу захворювання. Приблизно у 80 % хворих із синдромом MELAS ідентифікується патогенний варіант *m.3243A>G* гена *MT-TL1*.
3. З розвитком захворювання розвивається деменція. Можлива поразка ендокринної (цукровий діабет, гіпаратиреоз) і серцево-судинної (АВ-блокада) систем. Перебіг хвороби прогресуючий. При ранніх проявах хвороби перебіг зловісний.

Завдання 5

1. Синдром MELAS.
2. З іншими мітохондріальними захворюваннями, синдромом Лея, органічними ацидеміями, гомоцистинурією, синдромом Фабрі, вродженими вадами серця, судинними аномаліями.
3. Для усунення SLE рекомендують внутрішньовенне болюсне введення L-аргініну протягом трьох годин. Доза

L-аргініну для болюсного введення дітям становить 500 мг/кг, дорослим – з розрахунку 10 г/м² площі поверхні тіла. Надалі протягом трьох – п'яти днів проводять цілодобову інфузійну терапію L-аргініном, зберігаючи добову дозу на рівні болюсної дози. Як терапію, що здійснюється в період між нападами, рекомендують використовувати дихлорацетат, сонлікроманол, KL1333. Для підтримки мітохондріальних функцій рекомендують кетогенну дієту, убідекаренон (коензим Q10, CoQ), ідебенон, едаравон, L-аргінін, комплекс вітамінів групи B, вітамін C, вітамін E та левокарнітин (L-карнітин). Майбутнє таргетне лікування хворих з синдромом MELAS пов'язують з препаратами, що розробляються, хворобо-модифікуючу терапію.

Завдання 6

1. Синдром MERRF.
2. Дослідження біоптату скелетних м'язів – феномен RRF («рваних червоних волокон»).
3. Нині не існує таргетної терапії хворих на синдром MERRF. Як препарати патогенетичної терапії використовують убідекаренон, L-карнітин, α -ліпоєву кислоту та комплекси вітамінів групи B.

Завдання 7

1. Синдром MERRF.
2. При гістологічному дослідженні біоптату хребетних м'язів у 92 % випадків виявляються RRF. Характерними особливостями морфологічних змін м'язової тканини у хворих із синдромом MERRF вважають: високий рівень представництва COX-негативних волокон та наявність судин з дефіцитом COX та вираженою SDH-реакцією.
3. Поєднання міоклонії з прогресуючим перебігом, генералізованої епілепсії, мозочкової атаксії, RRF та симптомів мітохондріальної дисфункції з високим ступенем вірогідності свідчать про синдром MERRF.

Завдання 8

1. Підгостра некротизуюча енцефаломієлопатія Лея.
2. Можливі варіанти: аутосомно-рецесивний, аутосомно-домінантний, Х-зчеплений, мітохондріальний.
3. Згідно з рекомендаціями Кокранівського співробітництва, нині немає чітких доказів, які підтримують використання будь-яких медикаментозних втручань при лікуванні мітохондріальних захворювань. Водночас при лікуванні хворих на LS рекомендують використовувати коензим Q10, L-карнітин, α -ліпоєву кислоту, біотин, тіамін, рибофлавін, убідекаренон.

Завдання 9

1. MNGIE-синдром (мітохондріальна нейрогастроентерофалопатія).
2. Соматогенетичне обстеження з синдромологічним аналізом, клініко-генеалогічний аналіз, біохімічні, електрофізіологічні, рентгенографічні, патоморфологічні, молекулярно-генетичні методи.
3. Тимідинфосфорилаза.

Завдання 10

1. Спадкова оптична нейропатія Лебера.
2. У хворих із синдромом Лебера спостерігається високий рівень вмісту 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в лейкоцитах крові.
3. Нині не розроблено доступної для клінічної практики таргетної терапії хворих на синдром Лебера. Як патогенетична терапія рекомендують призначати мітохондріальні комплекси. При виборі препаратів мітохондріальних комплексів віддають перевагу вінцеринону, елампіпретиду та KL1333.

ТЕСТИ

1. Мітохондрії є клітинними органелами, основною функцією яких є забезпечення енергетичних потреб еукаріотичних клітин за рахунок синтезу аденозинтрифосфату. В якому році швейцарський анатом Рудольф фон Келлікер вперше описав мітохондрії?

- A. 1813
- B. 2001
- C. 1951
- D. 1891
- E. 1857

2. Регульована загибель клітин є одним із механізмів підтримки здоров'я тканин, який здійснює елімінацію девіантних клітин і бере участь в органогенезі, ремоделюванні тканин, регуляції представництва клітинних пулів. У розвитку яких процесів беруть участь мітохондрії?

- A. Апоптоз, некроптоз клітин.
- B. Піроптоз, фероптоз клітин.
- C. Оксієптоз, партанатоз клітин.
- D. Апоптоз, параптоз клітин.
- E. Усі перелічені.

3. Мітохондріальні захворювання являють собою первинні мітохондріальні цитопатії, які організовують найбільшу нозологічну групу спадкових хвороб, пов'язаних з порушеннями метаболізму. Які симптоми є найхарактернішими для мітохондріальних захворювань?

- A. Аневризма аорти, булемія.
- B. Катаракта, порушення стулу.
- C. Прогресуюча міопатія, кардіоміопатія.
- D. Вивих кришталика, доліхосигма.
- E. Арахнодактилія.

4. Гетероплазмія мітохондрій – це:

- A. Присутність в одній клітині мітохондрій з одним типом мтДНК.
- B. Присутність в одній клітині мітохондрій з різним типом мтДНК.
- C. Присутність в різних клітинах мітохондрій з одним типом мтДНК.
- D. Присутність в різних клітинах мітохондрій з різним типом мтДНК.
- E. Більшість генів мтДНК чергується з одним геном тРНК.

5. Нині встановлено, що мутації близько 400 генів, розташованих як у мітохондріальній ДНК, так і в ядерній ДНК, можуть призвести до розвитку первинних мітохондріальних цитопатій. Вкажіть тип успадкування, який є характерним для мітохондріальних хвороб, зумовлених мутаціями мітохондріальної ДНК:

- A. Ауtosомно-домінантний.
- B. Ауtosомно-рецесивний.
- C. Домінантний, зчеплений з Х-хромосомою.
- D. Рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою.
- E. Цитоплазматичний.

6. Для синдрому Кернса–Сейра характерні такі симптоми:

- A. Пігментний ретиніт, офтальмоплегія, атріовентрикулярна блокада.
- B. Мігреноподібний головний біль з нудотою та блюванням.
- C. Кальцифікація базальних гангліїв на комп'ютерному томографі.
- D. «Рвані червоні волокна» в біоптатах скелетних м'язів.
- E. Міоклонус-епілепсія.

7. Підвищення загального білка в люмбальній рідині понад 100 мг/дл, що поєднано з птозом, є характерним для мітохондріальної хвороби:

- A. Синдром Кернса–Сейра.
- B. Синдром MELAS.
- C. Синдром MERRF.
- D. Синдром Лея.
- E. Синдром Пірсона.

8. Гіпопластична макроцитарна анемія, що поєднана з екзокринною дисфункцією підшлункової залози, є характерною для мітохондріальної хвороби:

- A. Синдром Кернса–Сейра.
- B. Синдром MELAS.
- C. Синдром MERRF.
- D. Синдром Лея.
- E. Синдром Пірсона.

9. Хлопчик 12 років скаржиться на мігреноподібний головний біль, розпливатість зору при яскравому сонячному світлі. Болю під час руху очей немає. Відомо, що у матері та бабусі з боку матері гострота зору знижена. Про яку мітохондріальну хворобу можна думати?

- A. Синдром Кернса–Сейра.
- B. Синдром Пірсона.
- C. Синдром Лея.
- D. Синдром Лебера.
- E. Синдром MNGIE.

10. Яке з названих нижче захворювань може мати сприятливий характер і піддаватися зворотному розвитку, незважаючи на те що мітохондріальні хвороби здебільшого мають прогресуючий характер?

- A. Синдром Лея.
- B. Синдром Лебера.

- С. Синдром Пірсона.
- D. Синдром Кернса–Сейра.
- Е. Синдром MERRF.

ВІДПОВІДІ НА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

№ з/п	Відповідь	№ з/п	Відповідь	№ з/п	Відповідь	№ з/п	Відповідь
1.	Е	4.	В	7.	А	10.	В
2.	Е	5.	Е	8.	Е	-	-
3.	С	6.	А	9.	D	-	-

Навчальне видання

**Абатуров Олександр Євгенійович
Дзяк Людмила Антонівна
Нікуліна Анна Олексіївна
Зозуля Оксана Олексіївна
Дитятковський Володимир Олександрович
Бабич Вероніка Леонідівна
Кривуша Олена Леонідівна
Русакова Олена Олексіївна
Токарєва Наталія Михайлівна**

МІТОХОНДРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Підручник

**За редакцією Олександра Євгенійовича Абатурова,
Людмили Антонівни Дзяк**

Підписано до друку 09.12.2024.
Формат 60х84/16. Папір офсетний.
Друк цифровий. Ум. друк. арк. 39,99.
Наклад 300 прим. Зам. № 217.

Видавництво та друкарня ПП «Ліра ЛТД».
вул. Наукова, 5, м. Дніпро, 49107.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів та розповсюджувачів ви-
давничої продукції ДК № 6042 від 26.02.2018.