



Zaburzenia dynamiki mitochondriów w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych, autoimmunologicznych i nowotworowych: praca przeglądowa

Disorders of mitochondrial dynamics during
neurodegenerative, autoimmune and neoplastic diseases

Karolina P. Gregorczyk¹

¹ Zakład Immunologii, Katedra Nauk Przedklinicznych,
Wydział Medycyny Weterynaryjnej,

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

¹ Division of Immunology, Department of Preclinical Sciences,
Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences

Streszczenie

Mitochondria to organella pełniące szereg ważnych funkcji w komórce, poczynając odprodukcowania ATP, poprzez buforowanie jonów wapnia i udział w odporności przeciwwirusowej, a kończąc na apoptozie. Ulegają one cyklicznym procesom fuzji i fragmentacji, które wpływają nie tylko na ich morfologię, ale także zapewniają prawidłowe funkcjonowanie omawianych organelli. Ze względu na liczne funkcje mitochondriów zmiany ich dynamiki mogą powodować zaburzenia wielu ważnych procesów zachodzących w komórce. Nieprawidłowości fuzji i fragmentacji mitochondriów występują w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych, w tym w chorobie Charcota-Mariego-Tootha typu 2A, autosomalnym dominującym zaniku nerwów wzrokowych, chorobie Parkinsona, Alzheimera, stwardnieniu zanikowym bocznym, chorobie Huntingtona, a także w przebiegu chorób autoimmunologicznych, takich jak stwardnienie rozsiane i cukrzyca typu 1 oraz w chorobach nowotworowych.

Słowa kluczowe

dynamika mitochondriów, choroby neurodegeneracyjne, choroby autoimmunologiczne, nowotwory

Abstract

Mitochondria are organelles that perform a number of important functions within the cell, starting from the production of ATP, through buffering of calcium ions as well as participation in antiviral immunity, and ending with apoptosis. They undergo cyclic processes of fusion and fragmentation, which affect not only their morphology, but also ensure the proper function of the organelles already discussed. Due to the numerous functions of mitochondria, changes in their dynamics may cause disturbances of many significant processes within the cell. Abnormalities of mitochondrial fusion and fragmentation occur in the course of neurodegenerative diseases, including Charcot-Marie-Tooth type 2A disease, autosomal dominant atrophy, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, and autoimmune diseases such as multiple sclerosis and type 1 diabetes as well as in neoplastic diseases.

Key words

mitochondrial dynamics, neurodegenerative diseases, autoimmune diseases, neoplasms

1. Wprowadzenie

Mitochondria są to organella komórek eukariotycznych, które pełnią wiele istotnych funkcji. Najważniejszą z nich jest oddychanie wewnątrzkomórkowe na drodze fosforylacji oksydacyjnej, w której wyniku powstają cząsteczki ATP. Z tego względu mitochondria często są określane mianem fabryk energetycznych komórki (*powerhouse of the cell*). Ponadto odgrywają one znaczącą rolę m.in. w buforowaniu jonów wapnia, apoptozie czy też w nieswoistych mechanizmach odporności przeciwwirusowej [1, 2].

Mitochondria zbudowane są z dwóch błon – zewnętrznej i wewnętrznej. Błona wewnętrzna tworzy charakterystyczne wpuklenia do macierzy mitochondrialnej, nazywane grzebieniami. To właśnie na niej znajduje się łańcuch oddechowy (łańcuch transportu elektronów) i zachodzi produkcja ATP. Cechą charakterystyczną mitochondriów jest ich częściowa niezależność od genomu komórki ze względu na obecność mitochondrialnego DNA (mtDNA), który koduje 13 podjednostek łańcucha transportu elektronów, 22 cząsteczki tRNA oraz 2 cząsteczki rRNA [3]. Mutacje w genach mtDNA są odpowiedzialne za mniej więcej 15% wszystkich chorób mitochondrialnych [4]. Inne białka mitochondrialne, w tym pozostałe białka łańcucha oddechowego oraz białka cyklu kwasów trikarboksylowych (cyklu Krebsa), są kodowane przez genom jądrowy.

Do niedawna niesłusznie zakładano, że mitochondria są organellami statycznymi. Obecnie wiadomo, że są one niezwykle dynamiczne, co przejawia się w różnorodności ich kształtu. Mitochondria ulegają cyklicznym procesom fuzji i fragmentacji, dzięki którym mogą przyjmować formę od wydłużonej, na wzór nici (łac. *mitos*), tworząc rozgałęzioną sieć, po kulistą, przyrównywaną do ziarna (łac. *chondros*) [5]. Procesy łączenia i podziału mitochondriów wpływają nie tylko na morfologię tych organeli, lecz także odgrywają znaczącą rolę w ich funkcjonowaniu [6].

2. Fuzja i fragmentacja mitochondriów

Fuzja i fragmentacja oraz przemieszczanie się mitochondriów za pomocą białek motorycznych wzdłuż elementów cytoszkieletu pozwala na wymianę substancji i materiału genetycznego pomiędzy nimi, a także ułatwia komunikację z innymi organellami [6]. Podział mitochondriów pozwala również na ich prawidłowe rozdzielenie do komórek potomnych

podczas mitozy, a także jest konieczny, by umożliwić ich transport w komórce [7].

Procesy fuzji i fragmentacji mitochondriów angażują różne białka, z których większość należy do dynaminopodobnych GTPaz. Modyfikują one kształt sieci mitochondrialnej w odpowiedzi na bodźce środowiskowe i metaboliczne, a także w zależności od aktywności innych białek biorących udział w regulacji cyklu komórkowego i apoptozy [8]. Dzięki obecności domeny GTPazowej, białka te przeprowadzają rozkład guanozynotrifosforanu (GTP), dostarczając tym samym energię do łączenia lub podziału mitochondriów. Należą do nich białka znajdujące się na zewnętrznej błonie mitochondrialnej (*outer mitochondrial membrane*, OMM) – mitofuzyna 1 i 2 (Mfn1, Mfn2) – oraz na wewnętrznej (*inner mitochondrial membrane*, IMM) – białko Opa1 (*opticathrophy 1*), a także cytoplazmatyczne białko Drp1 (*dynamamin-related protein 1*).

Fuzja mitochondriów jest procesem trzyetapowym: 1) kontakt dwóch OMM, które mają ulec połączeniu; 2) fuzja OMM przy udziale Mfn1 i Mfn2; 3) fuzja IMM angażująca białko Opa1. Fuzja IMM dwóch mitochondriów zależna jest od potencjału tych błon. Spadek potencjału wewnętrznej błony mitochondrialnej (*mitochondrial membranepotential*, MMP) skutkuje proteolityczną degradacją Opa1, a tym samym blokuje zajście procesu fuzji IMM [9, 10]. Białko Opa1 zaangażowanie jest również w przebudowę IMM, co wiąże się z regulacją struktury grzebieni mitochondrialnych [11,12].

Proces fragmentacji mitochondriów jest jednym z elementów „kontroli jakości” tych organelli i odpowiada za usuwanie defektywnych mitochondriów na drodze selektywnej autofagii, czyli mitofagii, chroniąc tym samym komórkę przed uszkodzeniem i śmiercią [13, 14]. Bierze w nim udział cytoplazmatyczne białko Drp1, które w wyniku fosforylacji w miejscu seryny 616 lub defosforylacji w miejscu seryny 637 jest transportowane do mitochondriów, gdzie łączy się z jednym ze swoistych receptorów – białkiem Mff (*mitochondrial fissionfactor*) lub Fis1 (*fission 1*), znajdującymi się na OMM. Następnie Drp1 ulega oligomeryzacji i formuje pierścień wokół mitochondrium, które ma ulec fragmentacji. Podczas zaciskania pierścienia dochodzi prawdopodobnie do zwężenia błony mitochondrialnej, doprowadzając do jej podziału [15, 16].

Z powodu ciągłych zmian długości mitochondriów, wywołanych ich łączeniem i fragmentacją, nie można jednoznacznie określić liczby tych

organelli w komórce. W zastępstwie stosuje się oznaczanie masy mitochondrialnej, która stanowi „objętość” bądź inaczej „gęstość” mitochondriów i jest uzależniona od procesów ich powstawania (biogeneza mitochondriów) i usuwania z komórki (autofagia, mitofagia). Wobec tego zwiększenie masy mitochondrialnej świadczy o biogenezie mitochondriów, natomiast zmniejszenie – o ich degradacji. Komórki cechujące się intensywnym metabolizmem o wysokim zapotrzebowaniu w energię, tj. neurony, miocyty czy hepatocyty, charakteryzuje duża masa mitochondrialna. W przeciwieństwie do nich erytrocyty ssacze, które mają małe wymagania energetyczne, produkują ATP jedynie na drodze glikolizy i są całkowicie pozbawione mitochondriów [17].

Dzięki swojej dynamicznej naturze oraz możliwości przemieszczania się w cytoplazmie mitochondria docierają do przedziałów komórkowych, w których zapotrzebowanie na ATP jest największe [18]. Dla przykładu dane literaturowe wskazują, że w neuronach, czyli komórkach o dużych wymaganiach energetycznych, 30–40% wszystkich mitochondriów jest w ciągłym ruchu, co umożliwia sprawne dostarczanie ATP do obszarów cytoplazmy o największych potrzebach [19]. Jest to szczególnie istotne z uwagi na specyficzną, spolaryzowaną budowę neuronów, których ciało komórki znajduje się w dużej odległości od ich części dystalnych, czyli wypustek nerwowych, tj. dendrytów i aksonów, mających niekiedy kilkadziesiąt centymetrów długości [18]. Ze względu na fakt, że obecność mitochondriów w zakończeniach nerwowych jest niezbędną do komunikacji pomiędzy neuronami wszelkie zmiany w morfologii mitochondriów oraz ich nieprawidłowa dystrybucja w wypustkach neuronów mogą się przyczyniać do zaburzenia przekazywania sygnałów nerwowych w synapsach, a tym samym do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, co zostało potwierdzone w licznych badaniach [8, 20, 21, 22, 23].

3. Zaburzenia dynamiki mitochondriów w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych

Choroby neurodegeneracyjne związane są z powstawaniem zmian patologicznych w komórkach nerwowych, prowadząc do upośledzenia ich funkcji. Zaobserwowano, że wspomniane zaburzenia związane są również ze zmianami morfologii i dystrybucji mitochondriów w neuronach, przejawiającymi się zazwyczaj nadmierną fragmentacją tych organelli. Ponadto niektóre choroby neurozwyrodnieniowe, tj. choroba Charcota-

-Mariego-Tootha typu 2A oraz autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych mają swoje podłoże w mutacjach genów kodujących białka procesów fuzji i fragmentacji mitochondriów, co podkreśla kluczową rolę ich dynamiki w funkcjonowaniu komórek nerwowych.

3.1. Choroby neurodegeneracyjne związane z mutacjami w genach białek zaangażowanych w dynamikę mitochondriów

Choroba Charcota-Mariego-Tootha (CMT) typu 2A jest dziedziczną neuropatią aksonalną ruchowo-czuciową, której objawy pojawiają się zazwyczaj w pierwszej dekadzie życia i charakteryzuje się postępującym lub statycznym przebiegiem. Cechuje ją zanik i osłabienie odśiebnych mięśni kończyn dolnych, rzadziej górnych oraz zaburzenia czucia. Choroba CMT typu 2A jest najczęstszą odmianą CMT typu 2, stanowi 20% jej przypadków [24].

Wieloletnie badania zespołu Züchnera wykazały, że choroba CMT typu 2A jest wywołana mutacjami w genie *Mfn2*, czyli białka biorącego udział w fuzji mitochondriów [21]. Do tej pory zidentyfikowano 59 różnych mutacji wśród osób dotkniętych tą przypadłością [25]. Dowiedzono, że mutacje najczęściej dotyczą regionu kodującego domenę GTPazową, która jest niezbędna w procesie łączenia zewnętrznych błon mitochondrialnych. Deficyt w tym regionie uniemożliwia zatem prawidłowe funkcjonowanie białka i blokuje proces fuzji mitochondriów. Ponadto *Mfn2* znajduje się także na błonie siateczki śródplazmatycznej (*endoplasmic reticulum*, ER) i jest odpowiedzialna za regulację jej morfologii. Bierze ona udział w oddziaływaniu ER i mitochondrium poprzez tworzenie homo- lub heterokompleksów, odpowiednio z *Mfn2* lub *Mfn1* obecnych na OMM [26]. W miejscach połączenia mitochondrium i ER zaobserwowano zwiększony poziom *Mfn2* oraz powstanie struktury zwanej MAM (*mitochondrial-associated ERmembranes*), która odgrywa rolę w transporcie jonów wapnia z ER do mitochondriów oraz przenoszeniu fosfatydylloseryny w przeciwnym kierunku [27]. Doświadczenia prowadzone na komórkach pozbawionych genu *Mfn2* wykazały pęcznienie i agregację ER, spowodowane utratą kontaktu między mitochondriami i siateczką śródplazmatyczną, a w efekcie zaburzenia w pobieraniu jonów wapnia przez mitochondrium [28]. Nieprawidłowy przepływ jonów wapnia upośledza funkcjonowanie mitochondrium, ponieważ wapń reguluje aktywność enzymów mitochondrialnych, enzymów kwasów trikarboksylowych

oraz łańcucha transportu elektronów [29]. Kolejną funkcją Mfn2 jest jej udział w transporcie mitochondriów w neuronach poprzez oddziaływanie z białkami motorycznymi na mikrotubulach [30].

Podsumowując, mutacje genu Mfn2 mogą powodować zablokowanie fuzji mitochondriów, prowadząc do ich fragmentacji, a w następstwie do niewłaściwej dystrybucji organelli w neuronach i zaburzeń w przekazywaniu sygnałów pomiędzy komórkami nerwowymi. Ponadto deficyt Mfn2 u osób dotkniętych chorobą CMT typu 2A może wpływać na upośledzenie funkcji mitochondrium, które są uzależnione od prawidłowego działania tego białka. Fragmentacja mitochondriów, zaburzenie ich transportu i/lub ich wadliwe funkcjonowanie przypuszczalnie prowadzi do degeneracji aksonów, która jest bezpośrednią przyczyną omawianej neuropatii.

Autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych typu Kjera

Autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych typu Kjera (*autosomal dominant optic atrophy*, ADOA) uznany jest za najczęstszą odmianę dziedzicznych neuropatii nerwu wzrokowego, a jego częstość występowania wynosi 1/12,000–1/50,000 [31, 32]. Choroba rozpoczyna się zwykle w pierwszej dekadzie życia i charakteryzuje się obustronnie symetrycznym osłabieniem ostrości wzroku (19–67% przypadków), błądnością tarczy nerwu wzrokowego, daltonizmem lub ślepotą (14–36% przypadków) [33, 34]. Większość przypadków zachorowań na ADOA, tj. 60–70%, związana jest z mutacjami punktowymi, delecjami oraz mutacjami fragmentów splicingowych genu białka Opa1, biorącego udział w fuzji wewnętrznych błon mitochondrialnych [22, 35]. Inne mutacje obserwowane u chorych na ADOA związane są z genami białek Opa2, Opa3, Opa4, Opa5, Opa8 oraz WFS1 [22].

Mutacje genu białka Opa1 dotyczą głównie domeny GTPazowej, uniemożliwiając jego prawidłowe funkcjonowanie, co prowadzi do zablokowania fuzji mitochondriów [22]. Poza procesem fuzji IMM, białko Opa1 odpowiada za regulację procesu replikacji mitochondrialnego DNA (mtDNA), kontrolę apoptozy i fosforylacji oksydacyjnej, a także za utrzymanie potencjału wewnętrznej błony mitochondrialnej [32, 36]. Dowiedziono, że fragmentacja sieci mitochondrialnej wywołana mutacjami w genie Opa1 w komórkach linii limfoblastoidalnej od pacjentów z ADOA prowadzi równocześnie do spadku potencjału wewnętrznej błony mi-

tochondrialnej, obniżenia syntezy ATP oraz wzrostu poziomu reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species*, ROS) [37]. Co ciekawe, badania Spinazzi i wsp. wykazały, że delecja w domenie GTPazowej białka Opa1 w fibroblastach i miotubulach pochodzących od pacjentów chorych na ADOA doprowadza co prawda do fragmentacji mitochondriów, ale nie zaburza procesów bioenergetycznych i nie zwiększa wrażliwości komórek na apoptozę [38]. Niemniej dowiedziono niewłaściwą dystrybucję mitochondriów w miotubulach, potwierdzając tym samym rolę procesów fuzji i fragmentacji w prawidłowym rozmieszczeniu tych organelli. Zaobserwowany podział mitochondriów może stanowić bezpośrednią przyczynę ich niewłaściwej lokalizacji w aksonach, a tym samym powodować ich degenerację w ADOA [38].

3.2. Inne choroby neurodegeneracyjne charakteryzujące się zaburzeniami w dynamice mitochondriów

Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD) jest jedną z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych. Szacuje się, że dotyka ona ok. 1% populacji powyżej 65. roku życia i nawet 4% osób powyżej 85. roku życia [8]. Nazwa choroby pochodzi od nazwiska lekarza Jamesa Parkinsona, który po raz pierwszy sporządził jej charakterystykę (1817 rok). Określił ją jako drżączka porażna, co dosyć trafnie opisywało najbardziej typowe dla niej objawy, tj. drżenie i ograniczenie sprawności ruchowej [39]. PD jest przewlekłą, postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), cechującą się sukcesywną degeneracją neuronów w pewnych obszarach mózgu, a dokładniej neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej i prążkowie mózgu [8, 40].

Genetyczna (rodzinna) forma PD związana jest z występowaniem mutacji w 18 dotychczas opisanych genach (genach PARK), a połowa z nich koduje białka odpowiadające za regulację funkcjonowania mitochondriów (np. PARK1, PINK1, α -synukleina, LRRK2) [8]. Zaobserwowano, że mutacje genów PARK prowadzą do uszkodzenia mitochondriów, objawiającego się obniżeniem aktywności I i IV kompleksu łańcucha oddechowego, zmniejszeniem poziomu ATP, zaburzeniami w procesie mitofagii oraz organizacji sieci mitochondrialnej [8, 41, 42, 43]. Uznaje się, że dysfunkcja kompleksu I odgrywa kluczową rolę w zaniku neuronów do-

paminergicznych, ale coraz większe znaczenie w patogenezie tej choroby przypisuje się zaburzeniom dynamiki mitochondriów oraz ich dystrybucji w neuronach [23]. Nie poznano jak dotąd morfologii mitochondriów w komórkach nerwowych od pacjentów z PD, jednakże inne komórki pobrane od tych osób cechowały się nieprawidłowościami w budowie sieci mitochondrialnej [44]. Modele komórkowe i zwierzęce PD pozwoliły stwierdzić fragmentację sieci mitochondrialnej, zakłócenie ich transportu oraz ich niewłaściwy rozkład w cytoplazmie, a także zaburzenia związane z kontrolą jakości tych organelli [23,44].

Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera (*Alzheimer disease*, AD) jest jedną z najczęstszych chorób neurodegeneracyjnych i główną przyczyną demencji w krajach wysokorozwiniętych [45]. Szacuje się, że dotyczy ona mniej więcej 30 mln osób, a w 2050 roku chora na AD może być nawet 1 na każde 85 osób [45]. Nazwa przypadłości pochodzi od nazwiska niemieckiego psychiatry Alojzego Alzheimera, który ją opisał. Cechą charakterystyczną AD jest postępująca degeneracja neuronów w obszarach mózgu kluczowych dla procesu uczenia się i pamięci. Wywołana jest odkładaniem się amyloidu β oraz hiperfosforylacją białka tau, uczestniczącego w transporcie aksonalnym w neuronach [45].

Liczne badania nad chorobą Alzheimera wykazały nieprawidłowy poziom białek zaangażowanych w dynamikę mitochondriów. Zaobserwowano obniżenie stężenia białek odpowiadających za ich fuzję, tj. Mfn1/2, Opa1 oraz podwyższenie poziomu białek biorących udział w ich fragmentacji – Drp1, Fis1 [46]. Zgodnie z tymi wynikami odnotowano fragmentację sieci mitochondrialnej, co według badań z ostatnich lat jest związane z interakcją pomiędzy Drp1 a nagromadzonym amyloidem β i/lub ufosforylowaną formą białka tau [48]. Zaobserwowano również uszkodzenie struktury grzebieni mitochondrialnych w tkankach pochodzących od osób z AD, a także mniejszy udział tych organelli w dendrytach, związany z zaburzeniami transportu [46, 47].

Stwardnienie zanikowe boczne

Stwardnienie zanikowe boczne (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) jest chorobą neurozwyrodnieniową, charakteryzującą się selektywnym uszkodzeniem górnych i dolnych neuronów motorycznych [49]. Nazywa-

na jest również chorobą Charcota, od nazwiska francuskiego neurologa Jeana-Martina Charcota bądź Lou Gehriga (od nazwiska amerykańskiego bejsbolisty Henry'ego Louisa Gehriga, który zmarł na ALS). Uszkodzenie motoneuronów jest przyczyną osłabienia i w konsekwencji zaniku mięśni, prowadząc do śmierci pacjenta w ciągu 3–5 lat od wystąpienia pierwszych objawów [49]. Nauce znane są jednak wyjątki, np. Stephen Hawking, który walczy z chorobą od ponad 50 lat. Na ALS mogą zachorować osoby w każdym wieku, ale przeważnie objawy pojawiają się pomiędzy 45. a 60. rokiem życia [49].

Wyróżnia się postać rodzinną, czyli genetyczną ALS, która stanowi 5–10% przypadków, oraz postać sporadyczną o nieznaną etiologią. Postać rodzinna w 20% przypadków wywołana jest mutacjami genu kodującego dysmutazę ponadtlenkową – SOD1 [50]. Nieprawidłowe funkcjonowanie SOD1 doprowadza do osłabienia aktywności antyoksydacyjnej komórki, a tym samym wywołuje zwiększenie poziomu ROS i stresu oksydacyjnego, przyczyniającego się do uszkodzeń w rdzeniu kręgowym chorych na ALS [51]. Badania wskazały, że nadekspresja zmutowanego genu białka SOD1 (SOD-G93A) powoduje fragmentację sieci mitochondrialnej w linii komórkowej NSC-34 (komórki podobne do motoneuronów) [52]. Ponadto nadprodukcja SOD1-93A w neuronach motorycznych myszy wywołuje zaburzenia fuzji mitochondriów zarówno w aksonach, jak i w perikarionie, co koreluje z zaburzeniami transportu oraz częstością i szybkością ruchu tych organelli w aksonie [53]. Co więcej, w wielu badaniach zaobserwowano zmiany w poziomie białek zaangażowanych w procesy fuzji i rozszczepienia mitochondriów. Zaobserwowano również, że fragmentacja sieci mitochondrialnej oraz uszkodzenia ultrastruktury mitochondriów pojawiają się już na wczesnych etapach choroby w modelach *in vivo* ALS, co sugeruje, że zmiany dynamiki mitochondriów mogą stanowić źródło uszkodzeń w neuronach, a nie ich konsekwencję [54].

Choroba Huntingtona

Choroba Huntingtona (*Huntington's disease*, HD), określana również jako płasawica Huntingtona, jest chorobą neurodegeneracyjną dziedziczną autosomalnie, dominująco o stosunkowo niskiej częstości występowania (5–10/100000) [55]. Nazwa pochodzi od nazwiska amerykańskiego lekarza George'a Huntingtona, który opisał ją jako pierwszy. HD charakteryzuje się uszkodzeniem i zanikiem neuronów, głównie w obszarze prążko-

wia i głębszych warstw kory mózgowej, co objawia się płasawicą, utratą masy ciała, demencją oraz zaburzeniami psychicznymi [55]. Przyczyną choroby jest mutacja genu kodującego białko huntingtynę (Htt), które wykazuje m.in. aktywność antyapoptotyczną oraz bierze udział w transporcie pęcherzyków wewnątrz komórki [55].

Badania na zwierzętach genetycznie zmodyfikowanych pozwoliły wykazać, że HD charakteryzuje się zaburzeniami w funkcjonowaniu mitochondriów. Odnotowano oddziaływanie zmutowanego białka Htt z zewnętrzną błoną mitochondrialną, zmniejszenie produkcji ATP, zmianę wrażliwości na jony wapnia oraz zwiększoną wrażliwość na permeabilizację błon mitochondrialnych [55]. Zaobserwowano wzrost poziomu białek odpowiadających za fragmentację mitochondriów, tj. Drp1 oraz Fis1, a także obniżenie poziomu białek odpowiadających za proces fuzji – Mfn1/2 [56]. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały wiązanie się zmutowanej formy białka Htt z Drp1, co stanowi główną przyczynę rozszczepiania mitochondriów w modelu HD [57]. Pofragmentowane mitochondria mogą stanowić źródło uszkodzeń i śmierci komórki nerwowej, dlatego też uruchomienie procesu selektywnej autofagii (mitofagii) winno być mechanizmem obronnym. Odnotowano natomiast, że pofragmentowane mitochondria nie są pochłaniane do autofagosomów. Jest to związane z aktywnością zmutowanej formy białka Htt, które łączy się z receptorami autofagii i zapobiega ich wiązaniu z mitochondriami [58].

4. Zaburzenia dynamiki mitochondriów w przebiegu chorób autoimmunologicznych

Pomimo licznych badań choroby autoimmunologiczne ciągle stanowią zagadkę dla medycyny. W wielu wypadkach etiologia tych zaburzeń nie została poznana, podobnie jak udział mitochondriów w ich patogenezie.

Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) to choroba autoimmunologiczna, którą charakteryzuje przewlekła demielinizacja ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jest ona wywołana działalnością autoreaktywnych limfocytów T, prowadząc ostatecznie do uszkodzenia tkanki nerwowej [59]. Utracenie osłonki mielinowej wokół wypustek nerwowych zaburza przekazywanie impulsów nerwowych w OUN. MS objawia się m.in. niedowładem kończyn, zaburzeniami czucia, zaburzenia

wzroku i mowy, niezdolnością chodu oraz upośledzeniem funkcji poznawczych, a także depresją i zmęczeniem [60]. Dotyczy ona ok. 2,5 mln osób na świecie, najczęściej ludzi w młodym wieku (20–40 lat) z przewagą kobiet [60].

Coraz więcej badań wskazuje na udział mitochondriów w patogenezie MS, jednakże zmiany morfologii mitochondriów w jej przebiegu nie zostały dobrze scharakteryzowane [61,62]. Badania na ludzkim modelu demielinizacji oraz mysim modelu (EAE) choroby autoimmunologicznej wykazały aktywację białka Drp1, odpowiedzialnego za rozszczepienie mitochondriów [62]. Ponadto w EAE odnotowano również spadek poziomu białka Opa1, zaangażowanego w fuzję omawianych organelli, co łącznie wskazywałoby na fragmentację sieci mitochondrialnej [62]. W innych badaniach opisano przypadek choroby MS-podobnej, w której zaobserwowano rozszczepienie sieci mitochondrialnej, wynikającej z mutacji w genie białka Opa1. Defekty tego białka doprowadzają do obniżenia poziomu ATP, co jest związane z demielinizacją aksonów w przebiegu choroby [59].

Cukrzyca typu I

Cukrzyca typu I, inaczej insulinozależna, jest chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się brakiem lub niedoborem insuliny, wywołanym uszkodzeniem komórek β trzustki. Objawia się ona podwyższonym poziomem glukozy we krwi i moczu. Występuje głównie u dzieci i młodzieży, a jej pierwotna przyczyna jest jak dotąd nieznana [63]. Według WHO liczba chorych na cukrzycę typu I w 2014 roku wynosiła 422 mln.

Badania przeprowadzone na mysim modelu cukrzycy typu 1 wykazały fragmentację sieci mitochondrialnej w komórkach śródbłonna naczyń wieńcowych przy jednoczesnym obniżeniu poziomu białka fuzji Opa1 i zwiększeniu stężenia białka rozszczepienia Drp1 [64].

5. Zaburzenia dynamiki mitochondriów w przebiegu chorób nowotworowych

Liczne badania wykazały zaburzenia dynamiki mitochondriów w komórkach nowotworowych [65,66]. Zaobserwowano wzmożenie procesu fragmentacji omawianych organelli i/lub zahamowanie ich fuzji, co jest związane głównie z nadekspresją lub zwiększoną aktywacją białka Drp1 i/lub obniżoną ekspresją Mfn2 [66]. Taki fenotyp mitochondriów

odnotowano w komórkach raka płuc, przerzutowego raka sutka, glejaka, nerwiaka zarodkowego, raka jelita grubego, raka trzustki oraz czerniaka [66]. Zwiększona fragmentacja mitochondriów przyczynia się do wzmożonej migracji i proliferacji komórek nowotworowych [65].

Prawidłowa dynamika mitochondriów jest niezbędna do utrzymania homeostazy w komórce. Uszkodzone mitochondria są usuwane na drodze mitofagii, która razem z procesem fragmentacji należy do tzw. „kontroli jakości” tych organelli. Zaburzenia procesu eliminacji nieprawidłowych mitochondriów prowadzą do wzrostu poziomu ROS w komórce, a w konsekwencji do uszkodzeń mitochondrialnego i jądrowego DNA. Nagromadzenie mutacji przyczynia się do natężenia rozwoju procesu nowotworowego [65]. Badania na myszach wykazały, że brak genu białka Parkin, biorącego udział w mitofagii, wywołuje spontaniczne powstawanie guza wątroby [67]. Co więcej, mutacja genu białka PINK1, również zaangażowanego w proces selektywnej autofagii mitochondriów, była obserwowana w nerwiaku zarodkowym (neuroblastoma) [68]. Jednakże zaobserwowano, że zaburzenia procesu mitofagii są pożądane jedynie na początku powstawania nowotworu [65]. Zbytня akumulacja ROS w komórce, pochodzących z nagromadzonych, nieusuwanych mitochondriów w wyniku zahamowania mitofagii, może w efekcie skutkować apoptozą komórki, co dla procesu nowotworowego jest zjawiskiem niekorzystnym. Okazało się zatem, iż selektywna mitofagia mitochondriów wymagana jest na późniejszych etapach karcynogenezy [65].

6. Podsumowanie

Wiele chorób neurodegeneracyjnych, autoimmunologicznych oraz nowotworowych związanych jest z występowaniem zaburzeń w dynamice mitochondriów. Charakteryzują się one przede wszystkim wzmożoną fragmentacją omawianych organelli, wywołaną zazwyczaj nieprawidłowym poziomem białek biorących udział w procesach fuzji i rozszczepienia mitochondriów na korzyść tych drugich. Prowadzi to do nieprawidłowego rozmieszczenia mitochondriów w cytoplazmie, utraty ich funkcji, a w konsekwencji do zaburzenia homeostazy komórki.

Piśmiennictwo

1. Lazarou M. Keeping the immune system in check: a role for mitophagy. *Immunol Cell Biol* 2015; 93: 3–10.
2. Ohta A, Nishiyama Y. Mitochondria and viruses. *Mitochondrion* 2011; 11: 1–12.
3. Tuppen HA, Blakely EL, Turnbull DM, Taylor RW. Mitochondrial DNA mutations and human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1797: 113–128.
4. Dimauro S, Davidzon G. Mitochondrial DNA and disease. *Ann Med* 2005; 37: 222–232.
5. Liesa M, Palacín M, Zorzano A. Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease. *Physiol Rev* 2009; 89: 799–845.
6. Chen H, Chan DC. Mitochondrial dynamics-fusion, fission, movement, and mitophagy-in neurodegenerative diseases. *Hum Mol Genet* 2009; 18: R169–176.
7. Taguchi N, Ishihara N, Jofuku A, Oka T, Mihara K. Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase Drp1 participates in mitochondrial fission. *J Biol Chem* 2007; 282: 11521–11529.
8. Partyka M, Duszyński J, Szczepanowska J. Zmiany dynamiki mitochondriów w odpowiedzi na stres mitochondrialny w modelach sporadycznej formy Choroby Parkinsona. *Postepy Biochem* 2016; 62: 173–181.
9. Twig G, Elorza A, Molina AJ et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J* 2008; 27: 433–446.
10. Mattenberger Y, James DI, Martinou JC. Fusion of mitochondria in mammalian cells is dependent on the mitochondrial inner membrane potential and independent of microtubules or actin. *FEBS Lett* 2003; 538: 53–59.

11. Alirol E, Martinou JC. Mitochondria and cancer: is there a morphological connection? *Oncogene* 2006; 25: 4706–4716.
12. Olichon A, Baricault L, Gas N, Guillou E, Valette A, Belenguer P, Lenaers G. Loss of OPA1 perturbs the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to cytochrome c release and apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 7743–7746.
13. Ding WX, Yin XM. Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. *Biol Chem* 2012; 393: 547–564.
14. Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science* 2012; 337: 1062–1065.
15. Danino D, Moon KH, Hinshaw JE. Rapid constriction of lipid bilayers by the mechanochemical enzyme dynamin. *J Struct Biol* 2004; 147: 259–267.
16. Okamoto K, Shaw JM. Mitochondrial morphology and dynamics in yeast and multicellular eukaryotes. *Annu Rev Genet* 2005; 39: 503–536.
17. Zhang ZW, Cheng J, Xu F et al. Red blood cells extrude nucleus and mitochondria against oxidative stress. *IUBMB Life*. 2011; 63: 560–565.
18. Drabik K, Malińska D, Dużyński J, Szczepanowska J. Mechanizmy transportu i dystrybucji mitochondriów w komórce. *Postepy Biochem* 2016; 62: 182–188.
19. Lovas JR, Wang X. The meaning of mitochondrial movement to a neuron's life. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 184–194.
20. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, Fujioka H et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2000; 21: 3017–3023.
21. Züchner S, Mersiyanova IV, Muglia M et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004; 36: 449–451.

22. Finsterer J, Mancuso M, Pareyson D, Burgunder JM, Klopstock T. Mitochondrial disorders of the retinal ganglion cells and the optic nerve. *Mitochondrion* 2017; pii: S1567-7249(17)30022-3.
23. Perier C, Vila M. Mitochondrial biology and Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a009332.
24. Kotruchow K, Kabzińska D, Karpińska K, Kochański A. Patogeneza molekularna choroby Charcot-Marie-Tooth 2. *Postepy Biochem* 2011; 57: 283–93.
25. Cartoni R, Martinou JC. Role of mitofusin 2 mutations in the pathophysiology of Charcot-Marie-Tooth disease type 2A. *Exp Neurol* 2009; 218: 268–27.
26. de Brito OM, Scorrano L. Mitofusin 2: a mitochondria-shaping protein with signaling roles beyond fusion. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 621–633.
27. Vance JE. MAM (mitochondria-associated membranes) in mammalian cells: lipids and beyond. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841: 595–609.
28. de Brito OM, Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature* 2008; 456: 605–610.
29. Bernardi P. Mitochondrial transport of cations: channels, exchangers, and permeability transition. *Physiol Rev* 1999; 79: 1127–1155.
30. Misko A, Jiang S, Wegorzewska I, Milbrandt J, Baloh RH. Mitofusin 2 is necessary for transport of axonal mitochondria and interacts with the Miro/Milton complex. *J Neurosci* 2010; 30: 4232–4240.
31. Chen Y, Jia X, Wang P, Xiao X, Li S, Guo X, Zhang Q. Mutation survey of the optic atrophy 1 gene in 193 Chinese families with suspected hereditary optic neuropathy. *Mol Vis* 2013; 19: 292–302.

32. Ferré M, Bonneau D, Milea D et al. Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel OPA1 mutations. *Hum Mutat* 2009; 30(7): E692–705.
33. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. *Eye (Lond)* 2014; 28: 521–537.
34. Fraser JA, Bioussé V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010; 55: 299–334.
35. Van Bergen NJ, Crowston JG, Kearns LS et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation compensation may preserve vision in patients with OPA1-linked autosomal dominant optic atrophy. *PLoS One* 2011; 6: e21347.
36. Milea D, Amati-Bonneau P, Reynier P, Bonneau D. Genetically determined optic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 24–28.
37. Kao SH, Yen MY, Wang AG, Yeh YL, Lin AL. Changes in Mitochondrial Morphology and Bioenergetics in Human Lymphoblastoid Cells With Four Novel OPA1 Mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 2269–2278.
38. Spinazzi M, Cazzola S, Bortolozzi M et al. A novel deletion in the GTPase domain of OPA1 causes defects in mitochondrial morphology and distribution, but not in function. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 3291–3302.
39. Gawęł M, Potulska-Chromik A. Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimera i Parkinsona. *Post Nauk Med* 2015, 28: 468–476.
40. Pytka K, Zygmunt M, Filipek B. Farmakoterapia choroby Parkinsona: postęp czy regres? *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2013; 67: 700–708.
41. Martin J, Dawson VL, Dawson TM. The impact of genetic research on our understanding of Parkinson's disease. [w:] *Progress in Brain Research*. Elsevier, 2010; 21–41.

42. Haelterman NA, Yoon WH, Sandoval H, Jaiswal M, Shulman JM, Bellen HJ. A mitocentric view of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 2014; 37: 137–159.
43. Luo Y, Hoffer A, Hoffer B, Qi X. Mitochondria: a therapeutic target for Parkinson's disease? *Int J Mol Sci* 2015; 16: 20704–20730.
44. Gao J, Wang L, Liu J, Xie F, Su B, Wang X. Abnormalities of Mitochondrial Dynamics in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2017; 5; 6. pii: E25.
45. Bartoszewska M. Molekularne mechanizmy choroby Alzheimer'a. *Post Biol Komórki* 2008; 38; 335–350.
46. Wang X, Su B, Zheng L, Perry G, Smith MA, Zhu X. The role of abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2009; 109: 153–159.
47. Hirai K, Aliev G, Nunomura A. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2001; 21: 3017–3023.
48. Kandimalla R, Reddy PH. Multiple faces of dynamin-related protein 1 and its role in Alzheimer's disease pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 814–828.
49. Walczak J, Szczepanowska J. Zaburzenia dynamiki i dystrybucji mitochondriów w komórkach w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS). *Postepy Biochem* 2015; 61: 183–190.
50. Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2009; 65: S3–9.
51. Jiang Z, Wang W, Perry G, Zhu X, Wang X. Mitochondrial dynamic abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Transl Neurodegener* 2015; 4: 14.

52. Raimondi A, Mangolini A, Rizzardini M et al. Cell culture models to investigate the selective vulnerability of motoneuronal mitochondria to familial ALS-linked G93A SOD1. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 387–399.
53. Magrané J, Sahawneh MA, Przedborski S, Estévez ÁG, Manfredi G. Mitochondrial dynamics and bioenergetic dysfunction is associated with synaptic alterations in mutant SOD1 motor neurons. *J Neurosci* 2012; 32: 229–242.
54. Smith EF, Shaw PJ, De Vos KJ. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2017; pii: S0304-3940(17)30544-X.
55. Karachitos A, Gałgańska H, Kmita H. Rola mitochondriów w patogenezie choroby Huntingtona. *Postepy Biochem.* 2010; 56(2):174–81.
56. Jodeiri Farshbaf M, Ghaedi K. Huntington's Disease and Mitochondria. *Neurotox Res* 2017; 32: 518–529.
57. Song W, Chen J, Petrilli A et al. Mutant huntingtin binds the mitochondrial fission GTPase dynamin-related protein-1 and increases its enzymatic activity. *Nat Med* 2011; 17: 377–382.
58. Martinez-Vicente M, Talloczy Z, Wong E et al. Cargo recognition failure is responsible for inefficient autophagy in Huntington's disease. *Nat Neurosci* 2010; 13: 567–756.
59. Corrado M, Scorrano L, Campello S. Mitochondrial dynamics in cancer and neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Int J Cell Biol* 2012; 2012: 729290.
60. Konikowska K, Regulska-Ilow B. Rola diety w stwardnieniu rozsianym. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014; 68: 325–333.
61. Su KG, Banker G, Bourdette D, Forte M. Axonal degeneration in multiple sclerosis: the mitochondrial hypothesis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9: 411–417.

62. Luo F, Herrup K, Qi X, Yang Y. Inhibition of Drp1 hyper-activation is protective in animal models of experimental multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2017; 292: 21–34.
63. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383: 69–82.
64. Makino A, Scott BT, Dillmann WH. Mitochondrial fragmentation and superoxide anion production in coronary endothelial cells from a mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 1783–1794.
65. Simula L, Nazio F, Campello S. The mitochondrial dynamics in cancer and immune-surveillance. *Semin Cancer Biol* 2017; 47: 29–42.
66. Senft D, Ronai ZA. Regulators of mitochondrial dynamics in cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2016; 39: 43–52.
67. Matsuda S, Nakanishi A, Minami A, Wada Y, Kitagishi Y. Functions and characteristics of PINK1 and Parkin in cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2015; 20: 491–501.
68. Pugh TJ, Morozova O, Attiyeh EF et al. The genetic landscape of high-risk neuroblastoma. *Nat Genet* 2013; 45: 279–284.

Adres korespondencyjny

dr Karolina Gregorczyk

Zakład Immunologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa

e-mail: karolina_gregorczyk@sggw.pl