

Zmiany dynamiki mitochondriów w odpowiedzi na stres mitochondrialny w modelach sporadycznej formy Choroby Parkinsona

STRESZCZENIE

Sporadyczna forma choroby Parkinsona (sPD) jest jedną z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych. Objawem charakterystycznym dla sPD jest degeneracja neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej i prążkowiu mózgu. Liczne prace wskazują, że neurodegeneracja w sPD związana jest z zaburzeniami w funkcjonowaniu mitochondriów związanymi z hamowaniem I kompleksu łańcucha oddechowego, prowadzącą do stresu oksydacyjnego. Mitochondria to organelle dynamiczne, tworzące sieć, podlegającą nieustannym procesom fuzji i fragmentacji w zależności od potrzeb komórki i wpływów środowiska zewnętrznego. W ostatnich latach ukazały się liczne prace, wskazujące na udział zmian dynamiki mitochondriów w rozwoju sPD. Niniejsza praca stanowi zestawienie najnowszych badań dotyczących zmian organizacji sieci mitochondrialnej, obserwowanych w reakcji na stres oksydacyjny w modelach sPD.

WPROWADZENIE – CHOROBA PARKINSONA

Choroba Parkinsona (PD, ang. *Parkinson's disease*) jest jedną z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych. Dotyka około 1% populacji osób powyżej 65 roku życia. Częstość zachorowań wzrasta do około 4% osób powyżej 85 roku życia [1,2].

PD występuje w dwóch formach, rodzinnej oraz sporadycznej. Formę rodzinną diagnozuje się u 5-10% chorych. Znaczną większość przypadków zachorowań, 90-95%, stanowią osoby u których wystąpiła sporadyczna forma PD (sPD, ang. *sporadic Parkinson's Disease*). W przypadku sPD czynniki prowadzące do rozwoju choroby, często nie są precyzyjnie zdefiniowane [3].

Objawem charakterystycznym zarówno dla sporadycznej, jak i rodzinnej formy choroby Parkinsona jest degeneracja neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej oraz w prążkowiu mózgu. U części chorych, cierpiących na PD stwierdza się ponadto obecność agregatów białkowych, nazywanych ciałami Lewy'ego lokalizujących się w ciele przetrwałych neuronów [4]. Konsekwencją utraty neuronów dopaminergicznych są zaburzenia czynności motorycznych: spowolnienie ruchów, problemy z utrzymaniem właściwej postawy ciała oraz psychiczne - depresja, zaburzenia funkcji poznawczych, problemy ze snem [4,5].

Pierwsze objawy PD są zauważalne, gdy około 80% neuronów z prążkowie i 50% z istoty czarnej ulegnie degeneracji, zatem diagnoza może nastąpić dopiero, gdy choroba jest już w bardzo zaawansowanym stanie [2]. Dlatego też, badania prowadzące do wyjaśnienia patogenezy i rozpoznania wczesnych objawów PD są niezwykle istotne. Liczne dane, wskazują na zaburzenia funkcjonowania mitochondriów zarówno w sporadycznej, jak i genetycznej postaci choroby Parkinsona [6-8].

ROLA MITOCHONDRIÓW W NEURODEGENERACJI

Właściwe funkcjonowanie mitochondriów jest kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania komórki. Mitochondria to organelle zbudowane z dwóch błon, posiadające własne, koliste DNA (mtDNA), kodujące 13 białek mitochondrialnych. Mitochondria są organellami wielofunkcyjnymi, odgrywają istotną rolę w procesach metabolicznych takich jak β -oksydacja kwasów tłuszczowych i cykl Krebsa. Są miejscem syntezy steroidów i hemu. Organelle te są niezbędne do regulacji procesów termogenezy, uczestniczą także w procesie starzenia się komórki i apoptozy [9].

Główną funkcją mitochondriów jest generowanie energii, magazynowanej w postaci ATP. ATP powstaje na drodze fosforylacji oksydacyjnej, szeregu reakcji, zachodzących dzięki aktywności pięciu kompleksów białkowych, łańcu-

Małgorzata Partyka

Jerzy Duszyński

Joanna Szczepanowska✉

Pracownia Bioenergetyki i Błon Biologicznych, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa

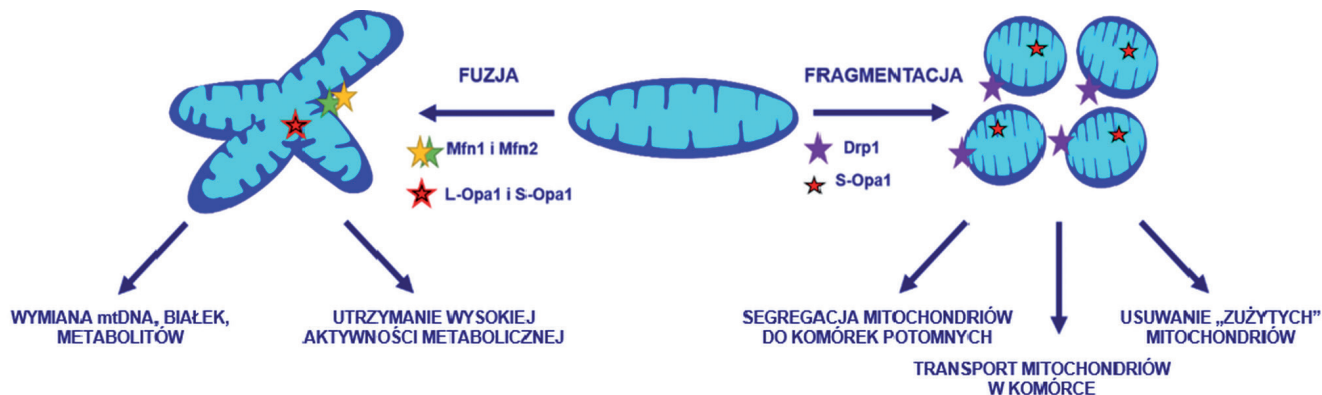
✉Pracownia Bioenergetyki i Błon Biologicznych, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, ul. Pasteura 3, 02-093 Warszawa; (22) 589 23 45, e-mail: j.szczepanowska@nencki.gov.pl

Artykuł otrzymano 23 maja 2016 r.
Artykuł zaakceptowano 30 maja 2016 r.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, dynamika mitochondriów, stres oksydacyjny, neurodegeneracja

Wykaz skrótów: ATP – Adenozyno-5'-trifosforan; MPTP – 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyna; mtDNA – DNA mitochondrialne; ROS – reaktywne formy tlenu; sPD – sporadyczna forma choroby Parkinsona; $\Delta\psi$ – potencjał wewnętrznej błony mitochondrialnej

Podziękowania: Praca powstała w trakcie realizacji projektu badawczego 2013/08/M/N23/00707 finansowanego ze środków przyznanych przez NCN.



Rycina 1. Fuzja i fragmentacja mitochondriów. Gwiazdkami oznaczono główne białka zaangażowane w te procesy. Szczegółowy opis procesów fuzji i fragmentacji znajduje się w tekście artykułu.

cha przenośników elektronów oraz syntazy ATP, zlokalizowanych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Część elektronów biorących udział w procesie fosforylacji oksydacyjnej wymyka się z łańcucha oddechowego i może oddziaływać z cząsteczkami tlenu, tworząc reaktywne formy tlenu (ROS, ang. *reactive oxygen species*). Niewielkie ilości reaktywnych form tlenu są istotne dla komórki, ponieważ biorą udział w przekazywaniu sygnału, natomiast nadmiar reaktywnych form tlenu wywołuje stres oksydacyjny w komórce. Stres oksydacyjny jest przyczyną uszkodzeń białek, lipidów i kwasów nukleinowych [10-12].

Właściwe funkcjonowanie mitochondriów jest szczególnie istotne dla komórek o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym, takich jak neurony. W komórkach nerwowych, znaczna część puli ATP jest wykorzystywana do utrzymania i odnawiania gradientów jonowych, zmieniających się podczas przekazywania sygnałów wewnątrz komórki oraz do pobierania i przekształcania neurotransmiterów [13]. Aby neuron mógł komunikować się z sąsiednimi komórkami, konieczna jest obecność mitochondriów w zakończeniach nerwowych. Ścisłe określona lokalizacja mitochondriów w neuronie jest także kluczowa, by regulować zmiany lokalnych stężeń jonów wapnia. Wykazano ponadto, że translacja białek mitochondrialnych jest konieczna do utrzymania struktury drzewa dendrytycznego (rozgałęzień dendrytu) [13,14].

Mitochondria tworzą w komórce sieć, której kształt podlega ciągłym modyfikacjom. Organizacja sieci mitochondrialnej ulega zmianom, dzięki procesom fuzji i fragmentacji. Szczególny kształt neuronu, duże oddalenie pomiędzy ciałem komórki, a jej częściami dystalnymi (zakończeniami nerwowymi), sprawia, że procesy fuzji i fragmentacji (dynamiki) mitochondriów, umożliwiające ich transport muszą być ściśle regulowane. Dlatego też określenie zmian dynamiki mitochondriów jest istotnym elementem badań, mającym na celu charakteryzację czynników mających wpływ na rozwój PD.

DYNAMIKA SIECI MITOCHONDRIALNEJ

Procesy fuzji i fragmentacji sieci mitochondrialnej są kontrolowane przez białka należące do rodziny GTPaz, które

modyfikują kształt sieci, w zależności od potrzeb metabolicznych komórki, a także od aktywności białek regulujących cykl komórkowy i proces apoptozy (Ryc. 1) [14-16].

FUZJA MITOCHONDRIOŃ

Fuzja mitochondriów pozwala na wymianę metabolitów i białek powstających w macierzy mitochondrialnej oraz równomierną dystrybucję tych związków w całej sieci mitochondrialnej. Proces fuzji daje także możliwość wymiany mtDNA pomiędzy mitochondriami, co przeciwdziała akumulacji zmutowanych genów mitochondrialnych. Ponadto fuzja daje możliwość naprawy sieci mitochondrialnej; wykazano, że integracja prawidłowo funkcjonujących mitochondriów do uszkodzonej sieci, umożliwia odzyskanie prawidłowych funkcji mitochondriów. Zaburzenia fuzji prowadzą do obniżenia potencjału wewnętrznej błony mitochondrialnej oraz obniżenia aktywności łańcucha oddechowego [17,18].

Fuzja jest procesem dwuetapowym. Obejmuje połączenie zewnętrznej błony mitochondrialnej, po którym następuje fuzja wewnętrznej błony mitochondrialnej. Procesy fuzji zewnętrznej i wewnętrznej błony mitochondrialnej są regulowane przez odrębne białka. Za fuzję zewnętrznej błony mitochondrialnej odpowiadają mitofuzyna 1 (Mfn1) i mitofuzyna 2 (Mfn2), które są zakotwiczone w zewnętrznej błonie mitochondrialnej za pomocą dwuczęściowej domeny transbłonowej, zlokalizowanej na C-końcu białka. Oba końce mitofuzyny są skierowane w stronę cytosolu. Na C-końcu znajduje się superhelikalny region zbudowany z 7 hydrofobowych reszt aminokwasowych (HR2, ang. *coiled-coil heptad repeat*). Fragment ten pośredniczy w pierwszym etapie fuzji mitochondriów. Ma za zadanie formowanie podwójnych, skierowanych w przeciwnych kierunkach helis (ang. *dimeric antiparallel coiled-coil*). Dimery tworzone w ten sposób przez mitofuzyny mogą być homotypiczne (Mfn1-Mfn1 or Mfn2-Mfn2) lub heterotypiczne (Mfn1-Mfn2). Na N-końcu mitofuzyny znajduje się domena wiążąca i hydrolizująca GTP. Jej obecność jest konieczna by mogła zajść fuzja błon mitochondrialnych. Hydroliza GTP powoduje zmiany konformacyjne, prowadzące do destabilizacji warstw bilipidowych i w konsekwencji ich fuzji. Oprócz udziału w fuzji

Tabela 1. Modyfikacje Drp1. Zastosowane skróty: mt – mitochondria. Na podstawie [21].

Rodzaj modyfikacji	Enzym modyfikujący	Wpływ na dynamikę sieci mitochondrialnej
S-nitrozylacja	modyfikacja nieenzymatyczna powodowana przez nadmiar NO w komórce	indukcja dimeryzacji Drp1 ↑ aktywności GTPazowej Drp1 ↑ fragmentacji mt
Sumoilacja	MAPL (E3 – mitochondrialna ligaza SUMO) Ubc9 (E2 – enzym koniugujący)	stabilizacja Drp1 na powierzchni mitochondriów ↑ fragmentacji mt
Zniesienie Sumoilacji	SEN5 (proteaza SUMO)	↓ fragmentacji
Ubikwitylacja	MARCH-V (mitochondrialna E3 ligaza ubikwitynowa)	translokacja Drp1 do mitochondriów ↑ fragmentacji
Fosforylacja reszty seryny 616	Cdk1/cyclin B (kinaza zależna od cykliny B)	asocjacja Drp1 z mt ↑ fragmentacji
Fosforylacja reszty seryny 637	kinaza A (PKA) kinaza zależna od kalmoduliny Pim1	hamowanie funkcji Drp1 ↓ fragmentacji
Defosforylacja (S637)	kalcyneuryna	przyłączenie Drp1 do mt ↑ fragmentacji

mitochondriów, mitofuzyny pełnią także inne funkcje, które częściowo się pokrywają, nadekspresja genu *Mfn1* może kompensować brak *Mfn2*. Wykazano, że *Mfn2* moduluje niektóre funkcje siateczki śródplazmatycznej (ER) oraz uczestniczy w odpowiedzi siateczki śródplazmatycznej na niesfałdowane białka (UPR, ang. *unfolded protein response*). Białko to uczestniczy także w transporcie mitochondriów [18-20].

Aktywność mitofuzyn jest regulowana przez modyfikacje potranslacyjne. *Mfn1* i *Mfn2* są ubikwitylowane przez białko Parkin, co prowadzi do ich degradacji. W konsekwencji następuje fragmentacja sieci mitochondrialnej. Proces ubikwitylacji mitofuzyn jest związany także z procesem mitofagii (usuwania uszkodzonych mitochondriów) [21-23].

Fuzja wewnętrznej błony mitochondrialnej jest możliwa dzięki aktywności białka *Opa1* (ang. *Optic atrophy 1*). W N-końcowej części białka znajduje się sekwencja pozwalająca na jego zakotwiczenie w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Istnieje 8 izoform *Opa1*, które powstają podczas obróbki potranskrypcyjnej (alternatywne cięcie i składanie pierwotnego transkryptu, ang. *alternative splicing*) oraz potranslacyjnej. W wyniku proteolizy powstają długie (L-*Opa1*, ang. *long Opa1*) i krótkie (S-*Opa1*, ang. *short Opa1*) formy białka, które pełnią odmienne funkcje w regulacji dynamiki mitochondriów [24]. Obecność długich form *Opa1* jest konieczna by mogła zajść fuzja wewnętrznej błony mitochondrialnej. Krótkie formy *Opa1* są produktem proteolizy form długich. Przewaga krótkich form białka sprzyja fragmentacji sieci mitochondrialnej. Zachowanie równowagi pomiędzy poziomem L- i S-*Opa1* jest istotne do utrzymania kształtu grzebieni mitochondrialnych (wpukleń wewnętrznej błony mitochondrialnej). Aktywność *Opa1* jest regulowana przez dwie proteazy YME1L oraz OMA1. Białka te są zlokalizowane w wewnętrznej błonie mitochondrialnej [24].

YME1L jest proteazą zależną od ATP, której aktywność promuje utrzymanie tubularnego kształtu mitochondriów. Proteaza YME1L ulega degradacji w warunkach

stresu mitochondrialnego, przy obniżeniu potencjału wewnętrznej błony mitochondrialnej (czemu towarzyszy spadek poziomu ATP w komórce). W takich warunkach aktywowana jest proteaza OMA1, która niszczy białko *Opa1*, indukując fragmentację mitochondriów [24,25].

FRAGMENTACJA (ROZSZCZEPIENIE) SIECI MITOCHONDRIALNEJ

Rozszczepienie mitochondriów jest konieczne, by umożliwić ich transport w komórce. Fragmentacja sieci mitochondrialnej daje także możliwość równomiernej segregacji mitochondriów do komórek potomnych podczas podziału, jest także potrzebna, by mogła zajść mitofagia [21,24].

Fragmentacja mitochondriów jest możliwa dzięki aktywności cytosolowego białka Drp1 (ang. *dynamamin-related protein*). Oddziaływanie Drp1 z mitochondriami jest zależne od jego modyfikacji potranslacyjnych (zostały przedstawione w tabeli 1), które umożliwiają rekrutację do białek adaptorowych, zlokalizowanych w zewnętrznej błonie mitochondrialnej.

Głównymi białkami adaptorowymi dla Drp1 są *Mff* (ang. *mitochondrial fission factor*) oraz *Fis1* (ang. *mitochondrial fission protein 1*). *Fis1* może regulować fragmentację mitochondriów niezależnie od *Mff*. Badania wskazują, że zmiany morfologii mitochondriów, związane z obniżeniem lub podwyższeniem poziomu białka *Fis1* są mniej wyraźne, niż przekształcenia morfologii sieci mitochondrialnej spowodowane zmianami poziomu *Mff*, co świadczy o dominującej roli pełnionej przez *Mff*. W komórkach o obniżonej ekspresji genów kodujących *Mff* i *Fis1* rolę adaptorów Drp1 mogą także pełnić białka *MiD49* i *51*, ale rola tych białek w regulacji dynamiki mitochondriów nie została dotychczas w pełni określona [21,26-28]. Oddziaływanie z białkami adaptorowymi daje oligomerom, formowanym przez Drp1, możliwość tworzenia pierścienia wokół mitochondriów. Pierścień zaciskając się (co jest możliwe dzięki aktywności GTPazowej Drp1) prowadzi do fragmentacji mitochondriów [21,24].

MITOCHONDRIA W CHOROBY PARKINSONA

Rola jaką odgrywają mitochondria w rozwoju PD jest przedmiotem badań od lat 80. XX wieku. Pierwszych obserwacji wskazujących na udział nieprawidłowego funkcjonowania mitochondriów w rozwoju objawów PD (parkinsonizmu) dokonano, analizując biopsje pobrane z mózgow osób, u których stwierdzono wystąpienie objawów choroby Parkinsona spowodowane działaniem MPTP (1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyna). MPTP jest prekursorem neurotoksyny MPP+. Substancja ta, za pośrednictwem transporterów dopaminowych (DAT) trafia do neuronów, gdzie akumuluje się w mitochondriach. MPP+ jest inhibitorem I kompleksu łańcucha oddechowego. Działanie toksyny prowadzi do obniżenia poziomu ATP oraz indukuje produkcję reaktywnych form tlenu, powodując stres oksydacyjny [29-32].

Obecnie uważa się, że na rozwój parkinsonizmu ma wpływ kombinacja czynników genetycznych (w szczególności mutacje mitochondrialnego DNA, kumulujące się w trakcie życia) oraz czynniki środowiskowe. Scharakteryzowano wiele substancji, które powodują rozwój parkinsonizmu. Toksyny, takie jak rotenon i MPTP są stosowane celem uzyskania zwierzęcych i komórkowych modeli sPD. W indukowanych za pomocą wymienionych toksyn modelach sPD opisano następujące nieprawidłowości w funkcjonowaniu mitochondriów: obniżenie aktywności łańcucha oddechowego, w szczególności aktywności kompleksu I oraz stres oksydacyjny i nitracyjny. Zmiany związane z opisanymi zaburzeniami pracy mitochondriów zostały także scharakteryzowane w komórkach (fibroblastach, limfocytach) pobranych od pacjentów oraz w pobranych *post mortem* biopsjach mózgow. Wykazano, że zaburzeniom funkcjonowania mitochondriów, towarzyszą różnice poziomów białek regulujących fuzję i fragmentację mitochondriów oraz związane z nimi, zmiany organizacji sieci mitochondrialnej [6-9,29].

Nieprawidłowe funkcjonowanie mitochondriów zaobserwowano także w modelach rodzinnej (genetycznej) formy choroby Parkinsona. Połowa, spośród, dotychczas opisanych 18 genów, których mutacje są związane z rozwojem rodzinnej formy choroby Parkinsona (genów PARK), koduje białka regulujące funkcjonowanie mitochondriów [7-9]. Wykazano, że mutacje genów PARK prowadzą do obniżenia aktywności I i IV kompleksu łańcucha oddechowego, spadku poziomu ATP, zaburzeń mitofagii, a także zmian organizacji sieci mitochondrialnej [7-9]. Szczegółowy opis wykracza jednak poza tematykę niniejszej pracy, której celem jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat zmian dynamiki mitochondriów w odpowiedzi na stres mitochondrialny w modelach sporadycznej formy Choroby Parkinsona.

DYNAMIKA MITOCHONDRIÓW W sPD

W 2006 roku przedstawiono pierwsze wyniki badań prowadzonych na żywych neuronach dopaminergicznych w których określano zmiany dynamiki mitochondriów pod wpływem stresu oksydacyjnego, niezwiązanego z mutacjami w jądrowym DNA. Badania, prowa-

dzone na linii szczurzych neuronów dopaminergicznych N27 wykazały, że hamowanie kompleksu I spowodowane podaniem MPP+ i związany z nią stres oksydacyjny, prowadzą do fragmentacji sieci mitochondrialnej w całej komórce [32]. Podobne zmiany dynamiki mitochondriów zaobserwowano w modelach komórkowych indukowanych za pomocą inhibitora kompleksu I - rotenonu. Rotenon jest pestycydem, w 2011 roku opisano dodatnią korelację między jego obecnością w środowisku, a częstością wystąpień sPD u ludzi [33].

Fragmentacja mitochondriów pełni funkcję ochronną, umożliwia usuwanie nieprawidłowo funkcjonujących elementów sieci. Jednakże, badania na komórkach ludzkiej neuroblastomy (SH-SY5Y) i pierwotnych szczurzych neuronach dopaminergicznych, traktowanych MPP+ wykazały, że nadmierna, długotrwała fragmentacja, powoduje obniżenie potencjału wewnętrznej błony mitochondrialnej, związany z tym spadek poziomu ATP w komórce, zaburzenia regulacji stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie i sprzyja nadprodukcji reaktywnych form tlenu [30]. Zaburzenia homeostazy wapniowej i deficyty energetyczne prowadzą do zaburzeń transmisji synaptycznej, zmian aktywności pomp i kanałów jonowych, oraz zaburzeń transportu mitochondriów, co prowadzi do śmierci neuronu [30].

Jak wykazały badania przeprowadzone na modelu sPD indukowanym za pomocą MPP+, fragmentacja mitochondriów w reakcji na stres oksydacyjny, jest zależna od rekrutacji białka Drp1 do mitochondriów. Hamowanie I kompleksu łańcucha oddechowego prowadzi do stresu oksydacyjnego, któremu towarzyszy podwyższenie ilości białka rekrutowanego do mitochondriów oraz podwyższenie poziomu Drp1 w komórce. Wykazano, że przesunięcie balansu dynamiki mitochondriów w kierunku fuzji (poprzez wyciszenie ekspresji genu Drp 1, nadekspresję genów Mfn1 lub dominującej, nieaktywnej formy Drp1) chroni komórki przed skutkami stresu oksydacyjnego, przeciwdziałając śmierci neuronu, ponieważ daje możliwość utrzymania wysokiego potencjału wewnętrznej błony mitochondrialnej, wymiany zniszczonych (przez reaktywne formy tlenu) białek, lipidów oraz utrzymania prawidłowej ilości niezmutowanych cząsteczek mtDNA [22,30].

Zmiany poziomu Drp1 w odpowiedzi na stres mitochondrialny były obserwowane także z wykorzystaniem zwierzęcego modelu sPD. Badania przeprowadzone na szczurach, którym podawano przez długi okres czasu niskie stężenia rotenonu (wywołując stres chroniczny), pozwoliły na określenie wpływu stresu oksydacyjnego na zmiany poziomu Drp1 i ich związek z pojawieniem się objawów sPD. Wykazano, że chroniczny stres mitochondrialny, związany z hamowaniem kompleksu I, prowadzi do rozwoju objawów parkinsonizmu u szczurów. U zwierząt tych obserwuje się zaburzenia ruchu i obniżenie poziomu dopaminy w istocie czarnej oraz prądkowiu mózgu. Zmiany te wiążą się podwyższeniem poziomu Drp1. Wykazano, że podanie zwierzętom substancji o działaniu antyoksydacyjnym, N-acetylocysteiny (NAC) zapobiega objawom neurodegeneracji, powodowanej przez rotenon, przeciwdziałając nadekspresji genu Drp1 [34].

Sugeruje się, że fragmentacja sieci mitochondrialnej, związana z rekrutacją Drp1 do mitochondriów, jest procesem, który może prowadzić do dalszych zaburzeń bioenergetyki neuronu. Zaburzenia organizacji sieci mitochondrialnej są jednymi z pierwszych oznak stresu mitochondrialnego i mogą być obserwowane znacznie wcześniej, niż pierwsze oznaki śmierci komórki [30].

Szybkie zmiany organizacji mitochondriów, w reakcji na stres oksydacyjny są związane ze wzmożoną rekrutacją Drp1 do mitochondriów, ale nie wymagają podwyższenia poziomu Drp1 w komórce. Wskazują na to badania przeprowadzone na komórkach ludzkiej neuroblastomy SH-SY5Y, w których stres oksydacyjny indukowano 6-hydroksydopaminą (inhibitorem kompleksu I, powstającym także w warunkach stresu oksydacyjnego poprzez hydroksylację neuroprzekaźnika, dopaminy). Zaobserwowano, że fragmentacji sieci mitochondrialnej w pierwszych godzinach traktowania komórek 6-OHDA, nie towarzyszy podwyższenie poziomu Drp1, a jedynie wzmocnienie lokalizacji tego białka na powierzchni mitochondriów. Badania te sugerują, że Drp1 jest stale obecne w cytoplazmie i może być szybko rekrutowane do mitochondriów w odpowiedzi na sygnały docierające ze środowiska [35,36].

Możliwość rekrutacji Drp1 do mitochondriów zależy od modyfikacji potranslacyjnych tego białka. Jedną z modyfikacji wpływających na oddziaływanie Drp1 z mitochondrialnymi białkami adaptorowymi jest fosforylacja. Przyłączenie reszty fosforanowej do reszty seryny 637, Phospho-DRP1 (Ser637), prowadzone przez kinazę A, hamuje rekrutację Drp1 do mitochondriów, co prowadzi do zahamowania procesu fragmentacji sieci mitochondrialnej. Defosforylacja Phospho-DRP1 (Ser637), prowadzona przez kalcyneurynę, przywraca możliwość rekrutacji białka do mitochondriów, umożliwiając fragmentację sieci [37,38]. Na związek zmian poziomu Phospho-Drp1 (Ser637) z neurodegeneracją w sPD, wskazują badania prowadzone z wykorzystaniem linii HT-22 (wyprowadzonej z mysich neuronów hipokampu) poddanej działaniu cytrynianu żelazowo-amonowego, źródła jonów żelaza. Akumulacja jonów Fe^{3+} istocie czarnej mózgu jest wymieniana jako jedna z przyczyn neurodegeneracji w sPD. W badanym modelu zaobserwowano, że stres oksydacyjny związany z akumulacją Fe^{3+} prowadzi do fragmentacji sieci mitochondrialnej, której towarzyszy obniżenie poziomu Phospho-DRP1 (Ser637). Wykazano, że utrzymanie stałego poziomu fosforylacji Drp1, poprzez zablokowanie aktywacji kalcyneuryny lub wprowadzenie do komórek fosfomimetycznej formy Drp1 S637D, blokuje rekrutację Drp1 do mitochondriów, co chroni neurony przed indukowaną przez stres oksydacyjny fragmentacją sieci mitochondrialnej i związaną z nią apoptozą [39].

Jednym ze skutków nadmiernej fragmentacji sieci mitochondrialnej jest uniemożliwienie wymiany mtDNA pomiędzy mitochondriami, co może być przyczyną akumulacji zmutowanego mtDNA [37]. O związku akumulacji mutacji mtDNA ze stresem oksydacyjnym i zmianami

dynamiki mitochondriów w sPD świadczą badania przeprowadzone na cybrydach. Cybrydy to komórki powstałe poprzez wprowadzenie mtDNA izolowanego z krwi pacjentów do komórek linii Rho0 (neuronów linii neuroblastomy, pozbawionych własnego mtDNA). Wykazano, że cybrydy z mtDNA pacjentów sPD są narażone na stres mitochondrialny, cechuje je podwyższony poziom reaktywnych form tlenu, a także obniżenie potencjału wewnętrznej błony mitochondrialnej oraz poziomu ATP, w porównaniu z komórkami z mtDNA osób zdrowych. Zmiany te są spowodowane akumulacją mutacji mtDNA w komórkach sPD [40,42]. Stresowi mitochondrialnemu w cybrydach sPD towarzyszy podwyższenie poziomu Phospho-DRP1 (Ser616) (promującego fragmentację mitochondriów) w ekstraktach mitochondrialnych, ale poziomy białek, zaangażowanych w regulację dynamiki sieci mitochondrialnej, Opa1, Mfn1, Mfn2, Fis1, Phospho-DRP1 (Ser616), są porównywalne w całkowitych ekstraktach cybryd sPD i komórek kontrolnych. Podwyższenie poziomu Phospho-Drp1 (Ser616) ma wpływ na zmianę organizacji sieci mitochondrialnej w cybrydach sPD. Badania wskazują, że przyłączenie Phospho-DRP1 (Ser616) do mitochondriów jest głównym czynnikiem prowadzącym do fragmentacji mitochondriów. Mitochondria w cybrydach sPD różnią się od mitochondriów w komórkach kontrolnych nie tylko stopniem usieciowania, ale także lokalizacją, skupiają się w pobliżu jądra [41]. Autorzy pracy, sugerują też, że podwyższenie stopnia fragmentacji oraz zmiana lokalizacji mitochondriów w komórce, obserwowane w cybrydach sPD, mogą mieć związek z aktywacją procesu mitofagii, ale dokładne znaczenie tych zmian wymaga dalszych badań.

Badania prowadzone przez dwie inne grupy dostarczają wyników sprzecznych z powyższymi. Autorzy wskazują, że akumulacja mutacji mtDNA w sPD może mieć związek z zaburzeniami procesu mitofagii. Obserwacje, prowadzone na cybrydach sPD wykazały obecność spuchniętych, zaokrąglonych fragmentów sieci mitochondrialnej, a morfologia sieci mitochondrialnej jest porównywana do „koralików na sznurku”, obszary rozszerzone są przeplatane z odcinkami o normalnej morfologii. Niektóre spośród obserwowanych komórek sPD cechuje także zwiększona ilość powiększonych mitochondriów. W tych cybrydach sPD nie zaobserwowano natomiast fragmentacji sieci mitochondrialnej [42,43].

Sprzeczność wyników otrzymanych w przedstawionych powyżej badaniach, może wskazywać na to, że degeneracja neuronów dopaminergicznych może mieć odmienne podłoże u różnych pacjentów sPD. Jednakże należy zauważyć, że cechą wspólną jest występowanie zaburzeń dynamiki mitochondriów. Możliwą przyczyną niezgodności otrzymanych wyników mogą być także różnice poziomu heteroplazmii (ilości cząsteczek zmutowanego mtDNA w całkowitej puli mtDNA, które są z kolei zależne, od wieku pacjenta i stanu zaawansowania choroby) badanych komórek. Zwiększona ilość zmutowanego mtDNA, może prowadzić do silniejszego stresu mitochondrialnego, skutkującego odmienną organizacją sieci mitochondrialnej [21,42,43].

ZMIANY DYNAMIKI MITOCHONDRIOW PODCZAS STRESU CHRONICZNEGO

Przedstawione powyżej wyniki badań wskazują, że morfologia sieci mitochondrialnej komórek narażonych na silny i nagły stres (np. kontakt z wysoką dawką inhibitora I kompleksu łańcucha oddechowego) może być odmienna niż organizacja mitochondriów pozostających pod wpływem stresu chronicznego (związanego często z akumulacją mtDNA).

W badaniach, w których porównywano morfologię sieci mitochondrialnej w dwóch różnych modelach stresu mitochondrialnego, cybrydach sPD oraz cybrydach z mtDNA osób zdrowych, wykazano, że podczas gdy chroniczny stres mitochondrialny prowadzi do lokalnego zwiększenia fragmentacji oraz lokalizacji mitochondriów w pobliżu jądra komórkowego, silny (ale krótkotrwały) stres indukowany przez traktowanie cybryd z mtDNA komórek kontrolnych MPP+, powoduje wyraźną fragmentację sieci w całej komórce. Fragmentacji mitochondriów indukowanej przez MPP+, towarzyszy także znacząca zmiana morfologii oderwanych od sieci mitochondriów – pojedyncze mitochondria przyjmują zaokrąglony, punktowy kształt, natomiast mitochondria w komórce poddanej stresowi chronicznemu, mimo zwiększonej fragmentacji, zachowują wydłużony kształt [41].

Różnice morfologii sieci mitochondrialnej, obserwowane pomiędzy komórkami poddanymi silnemu stresowi, a komórkami w których dysfunkcje mitochondriów są spowodowane stresem chronicznym, są związane z odmiennymi poziomami białek regulujących dynamikę mitochondriów. Traktowanie cybryd (z mtDNA pochodzącym osób zdrowych – kontroli) MPP+ prowadzi do obniżenia poziomu Phospho-Drp1(Ser616) (promującego fragmentację) i mitofuzyny 2 (odpowiadającej za fuzję mitochondriów), a także konwersji (proteolizy) długich, odpowiadających za fuzję wewnętrznej błony mitochondrialnej form białka Opa1 do form krótkich, natomiast komórki narażone na stres chroniczny nie wykazują znaczących różnic poziomów białek regulujących dynamikę mitochondriów (mierzonych w całkowitych ekstraktach), w porównaniu z kontrolami [41].

Istotnych informacji dotyczących zmian morfologii sieci mitochondrialnej pod wpływem różnych rodzaju stresu dostarczają badania przeprowadzone na komórkach traktowanych rotenonem. Podobnie jak miało to miejsce w opisanych powyżej badaniach z wykorzystaniem MPP+, w modelu rotenonowym, zaobserwowano, że silny stres prowadzi do fragmentacji sieci w całej komórce i skutkuje szybką śmiercią neuronu. Podawanie przez długi okres czasu rotenonu, pozwoliło natomiast prześledzić stopniowe zmiany morfologii sieci mitochondrialnej w czasie oddziaływania stresu chronicznego. Zaobserwowano, że początkową odpowiedzią sieci mitochondrialnej na stres chroniczny jest fuzja. Łączenie się mitochondriów jest, zdaniem autorów pracy mechanizmem kompensacyjnym, umożliwiającym wymianę i naprawę zniszczonych białek mitochondrialnych i mtDNA. W pierwszym okresie działania rotenonu obserwuje się także zwiększenie

częstości następujących po sobie wydarzeń fuzji i rozłączania się mitochondriów, co może być częścią mechanizmu mającego na celu naprawę dysfunkcyjnej sieci. Fuzja i zwiększenie gęstości mitochondriów w reakcji na stres chroniczny, są początkowo zauważane w częściach dystalnych neurytu, a dopiero po pewnym czasie, w proksymalnym odcinku neurytu i w ciele komórki. Przedłużającemu się działaniu stresu chronicznego towarzyszy przesunięcie balansu dynamiki mitochondriów w kierunku rozszczepiania sieci mitochondrialnej i zintensyfikowanie transportu mitochondriów do ciała komórki. Jednocześnie morfologia poszczególnych mitochondriów nie ulega istotnym zmianom, obserwuje się zwiększenie ich ilości, ale pozostają one wydłużone. Autorzy badań sugerują, że rozszczepianie sieci jest nieprawidłową odpowiedzią na przedłużający się stres mitochondrialny. Wykazano, że zablokowanie możliwości rozszczepiania mitochondriów, chroni komórkę przed utratą neurytu, spowodowaną przez indukowany rotenonem stres chroniczny w zróżnicowanym neuronie dopaminergicznym [44].

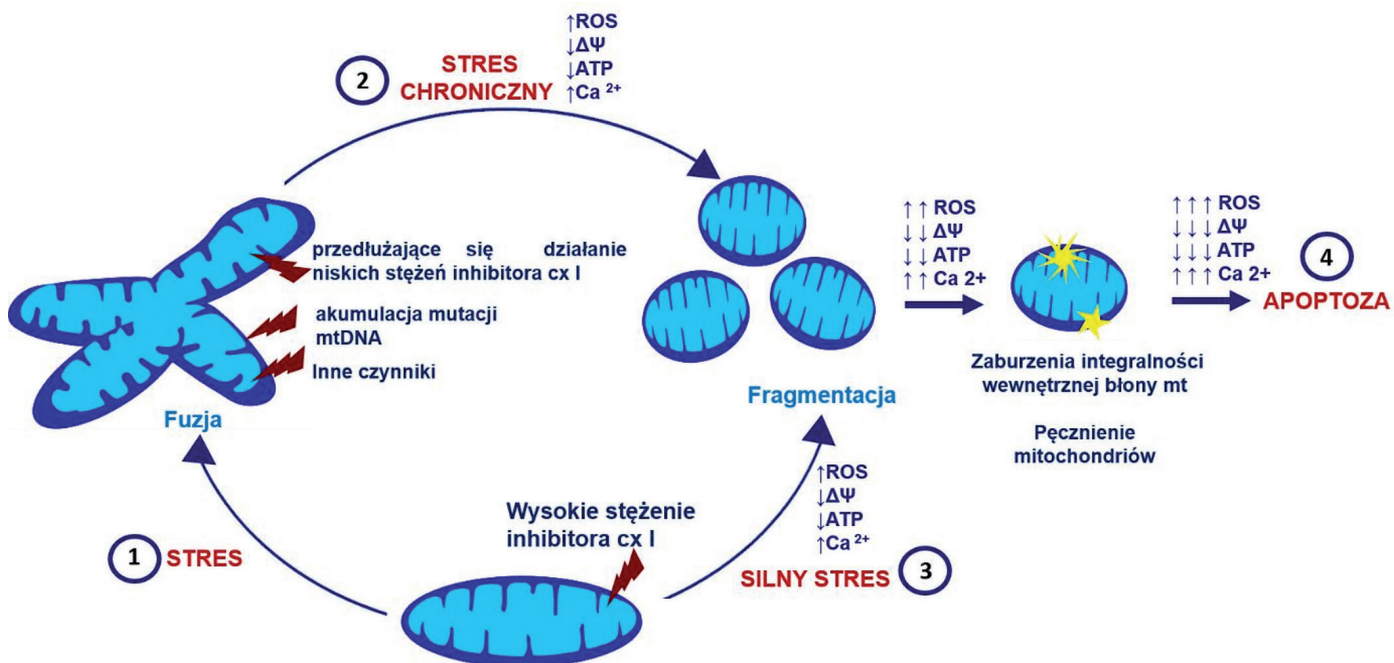
Mechanizm łączący stres chroniczny i zmiany dynamiki mitochondriów nie jest w pełni poznany, badania prowadzące do wyjaśnienia tych zależności dostarczają jednak istotnych informacji dotyczących zmian dynamiki mitochondriów w neuronie podczas przedłużającego się stresu oksydacyjnego.

ZMIANY STRUKTURY WEWNĘTRZNEJ BŁONY MITOCHONDRIALNEJ W MODELACH sPD

Zmianom organizacji sieci mitochondrialnej, obserwowanym w modelach sPD towarzyszą zaburzenia integralności wewnętrznej błony mitochondrialnej. Badania prowadzone na szczurzych neuronach korowych (w których stres nitracyjny i oksydacyjny indukowano za pomocą S-nitrocysteiny, źródła NO, który w reakcji z anionem ponadtlenkowym tworzy neurotoksyczny peroksynitryl) wskazują, że silny stres oksydacyjny prowadzi do zmian struktury grzebieni mitochondrialnych. Zmiany te są zauważalne wcześniej niż modyfikacje struktury neurytu i aktywacja ścieżek apoptotycznych [32].

Obserwacje prowadzone na cybrydach sPD oraz neuronach istoty czarnej, pobranych post mortem od pacjentów sPD, wskazują, że zmiany struktury wewnętrznej błony mitochondrialnej (utrata grzebieni mitochondrialnych, integralności wewnętrznej błony mitochondrialnej i obniżenie gęstości macierzy mitochondrialnej) mogą być także spowodowane stresem chronicznym – związanym z akumulacją mutacji mtDNA [40-42,45,46].

Wykazano, że zmiany organizacji wewnętrznej błony mitochondrialnej, obserwowane w modelach sPD, wiążą się z zaburzeniami oligomeryzacji białka Opa1, którego funkcją (oprócz fuzji wewnętrznej błony mitochondrialnej) jest utrzymanie struktury grzebieni mitochondrialnych. W zdrowych komórkach oligomery Opa1, utrzymujące strukturę grzebieni mitochondrialnych, powstają poprzez heterodimeryzację rozpuszczalnych, znajdujących się w przestrzeni mitochondrialnej form Opa1 z formami



Rycina 2. Regulacja dynamiki mitochondriów w warunkach stresu chronicznego oraz pod wpływem silnego, nagłego stresu. Pierwszą reakcją mitochondriów na stres o umiarkowanym natężeniu (1) jest fuzja. Stres chroniczny (2) prowadzi do nadmiernej fragmentacji, co powoduje obniżenie potencjału wewnętrznej błony mitochondrialnej, poziomu ATP oraz podwyższenie ilości reaktywnych form tlenu w komórce, a w konsekwencji śmiercią komórki (4). Silny stres (3) prowadzi do fragmentacji oraz zmian morfologicznych mitochondriów, stresu oksydacyjnego i w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki (4). Zastosowane skróty: $\Delta\Psi$ – potencjał wewnętrznej błony mitochondrialnej, ROS – reaktywne formy tlenu, ATP – stężenie ATP w komórce, mt. – mitochondria, Ca^{2+} – stężenie jonów Ca^{2+} w cytoplazmie, cx – kompleks I łańcucha oddechowego.

zakotwiczonymi w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Wykazano, że stres oksydacyjny, spowodowany hamowaniem I kompleksu łańcucha oddechowego, prowadzi do zaburzeń oligomeryzacji Opa1, czego skutkiem są zmiany struktury wewnętrznej błony mitochondrialnej, utrata grzebieni mitochondrialnych, obniżenie gęstości macierzy mitochondriów i napęcznienie mitochondriów. Z tymi zmianami związane jest zwiększenie ilości cytochromu c, uwalnianego z grzebieni mitochondrialnych do przestrzeni międzybłonowej mitochondriów, który po przedostaniu się do cytosolu, może uczestniczyć w procesie inicjacji apoptozy [47].

Badania wskazują, że podwyższenie poziomu białka Opa1 ma działanie neuroprotektoryjne, ponieważ umożliwia utrzymanie struktury wewnętrznej błony mitochondrialnej, co przeciwdziała uwalnianiu cytochromu c i aktywacji procesu apoptozy w reakcji na stres oksydacyjny (Ryc. 2) [47].

PODSUMOWANIE

Degeneracja neuronów dopaminergicznych, prowadząca do wystąpienia objawów SPD jest związana z nieprawidłowym funkcjonowaniem kompleksu I łańcucha oddechowego i spowodowanym przez to stresem mitochondrialnym. Dysfunkcje kompleksu I łańcucha oddechowego mogą być efektem działania silnego stresu (takiego jak kontakt z wysokim stężeniem inhibitora), jak również stresu chronicznego (w przypadku SPD najczęściej związanego z akumulacją mutacji mtDNA oraz stałą obecnością niewielkich stężeń toksyn w środowisku).

Przedstawione w niniejszej pracy badania wskazują, że stresowi mitochondrialnemu w modelach SPD, towarzyszą zmiany organizacji sieci mitochondrialnej.

Mechanizm tych zmian w patogenezie nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Wiadomo jednak, że różni się w zależności od czynnika prowadzącego do neurodegeneracji. Podczas gdy, narażenie na kontrakt z wysokimi stężeniami toksyn mitochondrialnych, w pierwszym etapie, prowadzi do szybkiej fragmentacji sieci mitochondrialnej i apoptozy, zmiany zachodzące pod wpływem stresu chronicznego następują stopniowo. Należy jednak zauważyć, że zarówno działanie silnego stresu, jak i stresu chronicznego, prowadzi do nadmiernej fragmentacji sieci mitochondrialnej oraz zaburzeń integralności wewnętrznej błony mitochondrialnej. Zmiany te prowadzą do pogłębienia nieprawidłowości w funkcjonowaniu mitochondriów, podwyższenia produkcji reaktywnych form tlenu, powodując jeszcze większe, często nieodwracalne, zniszczenia oksydacyjne białek, lipidów i mtDNA i w dalszym etapie śmierć komórki.

Określenie mechanizmu i znaczenia zmian dynamiki mitochondriów w rozwoju SPD jest utrudnione ze względu na złożoną etiologię choroby, niedoskonałość stosowanych modeli, a w przypadku tkanek i komórek ludzkich, ograniczoną dostępność materiału do badań. Niemniej jednak, dotychczas uzyskane dane, wskazują, że zmiany organizacji sieci mitochondrialnej, następują już we wczesnych etapach SPD i mają wpływ na jej dalszy rozwój. Poznanie procesów regulujących dynamikę mitochondriów w odpowiedzi na stres mitochondrialny

w sPD jest zatem istotnym elementem badań, umożliwiającą efektywną, wczesną diagnostykę i leczenie sporadycznej formy choroby Parkinsona.

PIŚMIENNICTWO


1. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A (2000) Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54: S21-23
2. Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP (2010) The genetics of Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 23: 228-242
3. Gasser T (2009) Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies. *Expert Rev Mol Med* 11: e22
4. Forno LS (1996) Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 55: 259-272
5. Lee HM, Koh S-B (2015) Many faces of Parkinson's disease: non-motor symptoms of Parkinson's disease. *J Mov Disord* 8: 92-97
6. Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, Wade-Martins R (2015) Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci* 40: 200-210
7. Martin I, Dawson VL, Dawson TM (2010) The impact of genetic research on our understanding of Parkinson's disease. In: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp 21-41
8. Haelterman NA, Yoon WH, Sandoval H, Jaiswal M, Shulman JM, Belen HJ (2014) A mitocentric view of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 37: 137-159
9. Luo Y, Hoffer A, Hoffer B, Qi X (2015) Mitochondria: a therapeutic target for Parkinson's disease? *Int J Mol Sci* 16: 20704-20730
10. Linley JE, Ooi L, Pettinger L, Kirton H, Boyle JP, Peers C, Gamper N (2012) Reactive oxygen species are second messengers of neurokinin signaling in peripheral sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: E1578-1586
11. Malhotra JD, Miao H, Zhang K, Wolfson A, Pennathur S, Pipe SW, Kaufman RJ (2008) Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 18525-18530
12. Ray PD, Huang B-W, Tsuji Y (2012) Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal* 24: 981-990
13. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ (2011) Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab* 14: 724-738
14. Wilson TJ, Slupe AM, Strack S (2013) Cell signaling and mitochondrial dynamics: implications for neuronal function and neurodegenerative disease. *Neurobiol Dis* 51: 13-26
15. Arduíno DM, Esteves AR, Cardoso SM (2011) Mitochondrial fusion/fission, transport and autophagy in Parkinson's disease: when mitochondria get nasty. *Parkinson's Disease* 2011: 1-13
16. Wagener J (2016) Regulation of mitochondrial inner membrane fusion: divergent evolution with similar solutions? *Curr Genet* 62: 291-2941
17. Westermann B (2012) Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission. *Biochim Biophys Acta* 1817: 1833-1838
18. Mishra P, Chan DC (2016) Metabolic regulation of mitochondrial dynamics. *J Cell Biol* 212: 379-387
19. Escobar-Henriques M, Anton F (2013) Mechanistic perspective of mitochondrial fusion: Tubulation vs. fragmentation. *Biochim Biophys Acta* 1833: 162-175
20. Detmer SA, Chan DC (2007) Complementation between mouse Mfn1 and Mfn2 protects mitochondrial fusion defects caused by CMT2A disease mutations. *J Cell Biol* 176: 405-414
21. Zorzano A, Claret M (2015) Implications of mitochondrial dynamics on neurodegeneration and on hypothalamic dysfunction. *Front Aging Neurosci* doi: 10.3389/fnagi.2015.00101
22. Bertholet AM, Delerue T, Millet AM, et al (2016) Mitochondrial fusion/fission dynamics in neurodegeneration and neuronal plasticity. *Neurobiol Dis* 90: 3-19
23. Santel A (2006) Get the balance right: mitofusins roles in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1763: 490-499
24. Westermann B (2010) Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nature Rev Molec Cell Biol* 11: 872-884
25. Zhang K, Li H, Song Z (2014) Membrane depolarization activates the mitochondrial protease OMA1 by stimulating self-cleavage. *EMBO rep* 15: 576-585
26. Macdonald PJ, Francy CA, Stepanyants N, Lehman L, Baglio A, Mears JA, Qi X, Ramachandran R (2016) Distinct splice variants of dynamin-related Protein 1 differentially utilize mitochondrial fission factor as an effector of cooperative GTPase activity. *J Biol Chem* 291: 493-507
27. Otera H, Wang C, Cleland MM, Setoguchi K, Yokota S, Youle RJ, Mihara K (2010) Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells. *J Cell Biol* 191: 1141-1158
28. Loson OC, Song Z, Chen H, Chan DC (2013) Fis1, Mff, MiD49, and MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission. *Mol Biol Cell* 24: 659-667
29. Haddad D, Nakamura K (2015) Understanding the susceptibility of dopamine neurons to mitochondrial stressors in Parkinson's disease. *FEBS Lett* 589: 3702-3713
30. Wang X, Su B, Liu W, He X, Gao Y, Castellani RJ, Perry G, Smith MA, Zhu X (2011) DLP1-dependent mitochondrial fragmentation mediates 1-methyl-4-phenylpyridinium toxicity in neurons: implications for Parkinson's disease. *Aging Cell* 10: 807-823
31. Le W, Sayana P, Jankovic J (2014) Animal models of Parkinson's disease: a gateway to therapeutics? *Neurotherapeutics* 11: 92-110
32. Barsoum MJ, Yuan H, Gerencser AA, Liot G, Kushnareva Y, Gräber S, Kovacs I, Lee WD, Waggoner J, Cui J, White AD, Bossy B, Martinou JC, Youle RJ, Lipton SA, Ellisman MH, Perkins GA, Bossy-Wetzel E (2006) Nitric oxide-induced mitochondrial fission is regulated by dynamin-related GTPases in neurons. *EMBO J* 25: 3900-3911
33. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, Marras C, Bhudhikanok GS, Kasten M, Chade AR, Comyns K, Richards MB, Meng C, Priestley B, Fernandez HH, Cambi F, Umbach DM, Blair A, Sandler DP, Langston JW (2011) Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* 119: 866-872
34. West AB, Maraganore D, Crook J, Lesnick T, Lockhart PJ, Wilkes KM, Kapatos G, Hardy JA, Farrer MJ (2002) Functional association of the parkin gene promoter with idiopathic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 11: 2787-2792
35. Rodriguez-Pallares J, Parga JA, Muñoz A, Rey P, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL (2007) Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity: the role of NADPH oxidase and microglial activation in 6-hydroxydopamine-induced degeneration of dopaminergic neurons. *J Neurochem* 103: 145-156
36. Galindo MF, Solesio ME, Atienzar-Aroca S, Zamora MJ, Jordán Bueso J (2012) Mitochondrial dynamics and mitophagy in the 6-hydroxydopamine preclinical model of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2012: 131058
37. Knott AB, Perkins G, Schwarzenbacher R, Bossy-Wetzel E (2008) Mitochondrial fragmentation in neurodegeneration. *Nature Rev Neurosci* 9: 505-518
38. Cereghetti GM, Stangherlin A, de Brito OM, Chang CR, Blackstone C, Bernardi P, Scorrano L (2008) Dephosphorylation by calcineurin regulates translocation of Drp1 to mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 15803-15808
39. Park J, Lee DG, Kim B, Park S-J, Kim J-H, Lee S-R, Chang K-T, Lee H-S, Lee D-S (2015) Iron overload triggers mitochondrial fragmentation via calcineurin-sensitive signals in HT-22 hippocampal neuron cells. *Toxicology* 337: 39-46
40. Esteves ARF, Domingues AF, Ferreira IL, Januário C, Swerdlow RH, Oliveira CR, Cardoso SM (2008) Mitochondrial function in Parkinson's disease cybrids containing an nt2 neuron-like nuclear background. *Mitochondrion* 8: 219-228

41. Santos D, Esteves AR, Silva DF, Januário C, Cardoso SM (2015) The impact of mitochondrial fusion and fission modulation in sporadic Parkinson's disease. *Mol Neurobiol* 52: 573-586
42. Trimmer PA, Swerdlow RH, Parks JK, Keeney P, Bennett JP, Miller SW, Davis RE, Parker WD (2000) Abnormal mitochondrial morphology in sporadic Parkinson's and Alzheimer's disease cybrid cell lines. *Exp Neurol* 162: 37-50
43. Arduíno DM, Esteves AR, Swerdlow RH, Cardoso SM (2015) A cybrid cell model for the assessment of the link between mitochondrial deficits and sporadic Parkinson's disease. In: Weissig V, Edeas M (eds) *Mitochondrial Medicine*. Springer New York, New York, NY, pp 415-424
44. Arnold B, Cassady SJ, VanLaar VS, Berman SB (2011) Integrating multiple aspects of mitochondrial dynamics in neurons: age-related differences and dynamic changes in a chronic rotenone model. *Neurobiol Dis* 41: 189-200
45. Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, Herrero MT, Michel PP, Marquez J, Mouatt-Prigent A, Ruberg M, Hirsch EC, Agid Y (1997) Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Histol Histopathol* 12: 25-31
46. Sekiya S, Tanaka M, Hayashi S, Oyanagi S (1982) Light- and electron-microscopic studies of intracytoplasmic acidophilic granules in the human locus ceruleus and substantia nigra. *Acta Neuropathol* 56: 78-80
47. Ramonet D, Perier C, Recasens A, Dehay B, Bové J, Costa V, Scorrano L, Vila M (2013) Optic atrophy 1 mediates mitochondria remodeling and dopaminergic neurodegeneration linked to complex I deficiency. *Cell Death Differ* 20: 77-85

Changes of mitochondrial dynamics as a response to mitochondrial stress in models of sporadic Parkinson's disease

Małgorzata Partyka, Jerzy Duszyński, Joanna Szczepanowska 

Laboratory of Bioenergetics and Biomembranes, Nencki Institute of Experimental Biology, 3 Pasteur St., 02-093 Warszawa, Poland

 e-mail: j.szczepanowska@nencki.gov.pl

Key words: sPD, mitochondrial dynamics, neurodegeneration, oxidative stress

ABSTRACT

Sporadic Parkinson's disease (sPD) is one of the most common neurodegenerative diseases. Degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra and the striatum, are the hallmarks of the disease. Numerous studies have shown that dysfunctions of mitochondrial respiratory chain complex I and oxidative stress are associated with sPD development. Mitochondria are dynamic organelles, constantly undergoing processes of fusion and fission. Shape of mitochondrial network is modified in accordance to cellular needs and external stimuli. Growing number of evidence show the presence of disturbances of mitochondrial dynamics in sPD. The aim of this article is to summarize recent data concerning role of mitochondrial dynamics in sPD pathogenesis.