

УДК 576.311.347: 575.224:577.2

Животные модели митохондриальных заболеваний, вызванных мутациями в ядерных генах

О. А. Аверина^{1,2,3}, С. А. Кузнецова^{1*}, О. А. Пермяков^{1,3}, П. В. Сергиев^{1,2,3}¹Институт функциональной геномики, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия²Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, 119991 Россия

*E-mail: svetlana@belozersky.msu.ru

Поступила в редакцию 25.08.2023

Принята к печати 05.10.2023

DOI: 10.32607/actanaturae.25442

РЕФЕРАТ Митохондриальные болезни, вызываемые мутациями в ядерных генах, входят в большую группу наследственных заболеваний, при которых наблюдается угнетение энергетического обмена. Эти заболевания представляют особый интерес, поскольку ядерные гены кодируют не только большинство структурных белков системы окислительного фосфорилирования (ОХРНОС), но и все белки, участвующие в их импорте из цитоплазмы и сборке в митохондриях. Дефекты в любом из этих белков могут привести к функциональному нарушению работы дыхательной цепи, включая дисфункцию комплекса I, играющего центральную роль в процессах клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования, что является наиболее частой причиной митопатологий. Митохондриальные болезни проявляются в раннем возрасте и характеризуются прогрессирующим течением и поражением, в первую очередь, энергоемких тканей и органов. Терапию митохондриальных болезней необходимо начинать как можно раньше, однако их диагностика затрудняется гетерогенностью заболеваний и перекрыванием спектров их клинических проявлений. Для понимания молекулярного патогенеза митохондриальных болезней создают животные модели, т.е. животных с мутациями, проявления которых напоминают симптомы митопатологий человека. Использование животных моделей открывает новые возможности в исследовании функций генов, кодирующих митохондриальные белки, молекулярных механизмов возникновения и развития митопатологий, что необходимо для усовершенствования диагностики и разработки подходов к лекарственной терапии. В представленном обзоре суммированы и сопоставлены современные сведения о митохондриальных заболеваниях, вызванных мутациями в ядерных генах, и животных моделях, созданных для их изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА митохондриальные болезни, ядерные гены, мутации, животные модели.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ МБ – митохондриальные болезни; мтДНК – митохондриальная ДНК; яДНК – ядерная ДНК; ОХРНОС – окислительное фосфорилирование; FGF – факторы роста фибробластов.

ВВЕДЕНИЕ

Митохондриальные болезни (МБ), вызванные мутациями в ядерных генах, представляют собой гетерогенную группу наследственных заболеваний, затрагивающих все процессы, связанные с митохондриями. яДНК кодирует не только большинство структурных белков системы окислительного фосфорилирования (ОХРНОС, примерно 80 белков), но и все белки, необходимые для их импорта из цитоплазмы и сборки в митохондриях. Дефекты

любого из этих белков могут привести к функциональному нарушению работы дыхательной цепи и, следовательно, к развитию МБ. Такой же негативный эффект может вызывать и дисфункция белков, влияющих на стабильность и/или целостность мтДНК. К МБ приводят также некоторые нарушения, явно вызванные дефектами белков, функционирующих в других органеллах, например, WFS1 в эндоплазматическом ретикулуме или EIF2S3 в цитоплазме [1, 2].

Мутации в яДНК, вызывающие МБ, являются ау-тосомно-доминантными или рецессивными, а также могут находиться в X-хромосоме. Они обнаружены более чем в 300 генах, что составляет 78.5% от общего количества генов, мутации в которых приводят к МБ [3, 4].

Окислительное фосфорилирование обеспечивает энергией большинство клеток и тканей млекопитающих. Система ОХРНОС включает пять мульти-субъединичных белковых комплексов, содержащих более 80 белков, кодируемых яДНК, а также 13 субъединиц, кодируемых мтДНК. Мутации индивидуальных компонентов системы ОХРНОС являются причиной гетерогенной группы врожденных нарушений метаболизма – первичных МБ.

Наиболее часто к развитию МБ приводит дис-функция комплекса I, крупнейшего ферментативного комплекса системы ОХРНОС, играющего центральную роль в процессах клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования [5]. Симптомы дефицита комплекса I чаще всего проявляются в детском возрасте: примерно 75% пациентов не доживают до 10 лет и почти 50% из них умирают в возрасте до 2 лет [6]. В 1998 г. была описана первая мутация в кодируемой яДНК субъединице комплекса I, вызывающая синдром Лея (Leigh) [7]. Синдром Лея диагностируют почти у 80% детей с дефицитом комплекса I и примерно 70% из них связаны с мутациями в яДНК. У больных с синдромом Лея наблюдается развитие энцефалопатии, гипотонии, а также задержка развития, психомоторные дисфункции, дистония, судороги, дисфагия, дыхательная недостаточность и ранняя смертность [8]. Комплекс I (NADH:убихиноноксидоредуктаза) представляет собой L-образный многобелковый комплекс размером 1 МДа, состоящий из 45 различных субъединиц, организованных в шесть модулей (N, Q, ND1, ND2, ND4, ND5), локализованных на гидрофобном и гидрофильном (периферийном) плечах. С МБ, вызванными дефицитом комплекса I, связывают мутации в 39 различных ядерных генах. Большинство приводящих к МБ мутаций в ядерных генах локализованы в генах субъединиц NADH-дегидрогеназы и Q-модуля гидрофильного плеча. Мутации найдены как в основных каталитических субъединицах (NDUFV1, NDUFV2, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS7, NDUFS8), так и в субъединицах, отвечающих за сборку и стабильность комплекса I (NDUFS4, NDUFS6, NDUFA2, NDUFA12, NDUFA13, NDUFA1, NDUFA6, NDUFA8, NDUFA9, NDUFA10, NDUFA11, NDUFB3, NDUFB8, NDUFB9, NDUFB10, NDUFB11, NDUFC2), что в целом вызывает дефицит NADH:убихиноноксидоредуктазы. Дестабилизация комплекса I также приводит к не-

скольким дополнительным дефектам, включая изменение морфологии митохондриальной сети, мембранного потенциала, внутриклеточного гомеостаза кальция и гиперпродукцию активных форм кислорода. Пока не обнаружены и/или не опубликованы данные о мутациях в 13 генах, связанных с МБ: *NDUFA5, NDUFAB1, NDUFS5, NDUFB4, NDUFV3, NDUFC1, NDUFB1, NDUFB2, NDUFB5, NDUFB6, NDUFAF7, ECSIT, NDUFA3*. Однако благодаря все более часто применяемой стратегии секвенирования экзона или всего генома в ближайшее время можно ожидать обнаружения новых патологических мутаций [3, 5].

Диагностика МБ, включающая оценку уровня лактата, аланина, глюкозы и FGF в сыворотке крови, электронно-микроскопический и гистохимический анализ ультраструктуры митохондрий и определение ферментативной активности компонентов ОХРНОС, представляет сложную задачу. Гетерогенность клинических проявлений МБ обуславливает сложность как в постановке правильного диагноза, так и в выборе терапии. Многие симптомы МБ имеют общие черты с другими наследственными болезнями, такими, как сахарный диабет, инсульт или кардиомиопатия [4]. Эти проблемы могут быть решены при помощи моделирования МБ на животных. Мутантные животные модели могут пролить свет на механизмы развития МБ и функции генов, кодирующие митохондриальные белки. Высокая консервативность митохондриальных белков обуславливает широкий выбор модельных объектов для исследования последствий мутаций у человека.

ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Выбор животной модели МБ всегда остается предметом многочисленных дискуссий. Ни одна модель по своей сути не является «хорошей» или «плохой»; о ценности отдельной модели можно судить только в контексте конкретного проекта. При выборе вида, пола, генетических свойств модельного объекта отталкиваются от направления исследования и поставленных целей для достижения максимально адекватного переноса результатов, полученных на животных, на человека. Также необходимо проанализировать возможность использования организмов, стоящих на более низкой ступени эволюции, без ущерба для получения репрезентативных результатов. Немалую роль в выборе экспериментального организма должны играть факторы доступности объекта, удобства манипуляций, стоимости проведения исследований и простоты обслуживания. При выборе объекта необходимо основывать-

ся на генетической и физиологической гомологии. Генетическая дивергенция между человеком и другими млекопитающими составляет порядка 90 млн лет. Например, между человеком и такими модельными объектами, как карликовые свиньи (*Porcula salvania*) и овцы (*Ovis aries*), она достигает 94 млн лет, а между человеком и кроликами (*Oryctolagus cuniculus*) и крысами (*Rattus norvegicus*) – 87 млн лет [9]. В связи с этим геномы всех млекопитающих считаются сравнительно схожими. Однако в течение многих лет именно лабораторная мышь (*Mus musculus*) остается квинтэссенцией модельных объектов для исследования генетических МБ человека. В целом, мыши и человек имеют практически одинаковый набор генов. Области генома мыши и человека, кодирующие белок, идентичны примерно на 85%. Почти каждый ген, найденный у одного вида, обнаружен в близкородственной форме у другого; при этом одни гены идентичны на 99%, а другие только на 60% [10].

Первые генетические исследования на мышах отталкивались не от изменения генотипа, моделирующего патологию, а от схожих с исследуемой патологией фенотипов, возникающих вследствие случайных, спонтанных мутаций или вызванных воздействием мутагенных факторов. С появлением методов редактирования генома мышей отпала необходимость подбора соответствующего фенотипа после случайного мутагенеза, стало возможным создавать в геноме мыши специфические мутации и изучать их последствия. Таким образом, мышинные модели чрезвычайно важны для выяснения функций генов и исследования патологических процессов, связанных с мутациями в этих генах [11].

Разработаны мыши с измененным геномом, моделирующие более 50% МБ, вызванных мутациями ядерных генов. Однако в половине случаев полная инактивация исследуемого гена приводит к эмбриональной летальности, хотя подобная патологическая мутация может быть причиной смерти в раннем возрасте [3–5, 12]. Для преодоления этого препятствия в моделировании заболеваний анализируют животных с гетерозиготными мутациями в интересующем гене. Хотя у одних гетерозиготных мутантов патологический фенотип не проявляется, другие становятся модельными объектами; например, у гетерозиготных мышей *Risp*^{+P224S} ожидаемо снижена активность митохондриального комплекса III [13], а мыши *Tfam*^{+/-} характеризуются синдромом истощения (резкое снижение содержания) мтДНК, характерным для людей с мутацией данного гена [14]. Другим подходом к исследованию жизненно необходимых генов стало создание условных тканеспецифичных нокаутов этих генов. Такие нокауты

разработаны почти для всех летальных мутаций в ядерных генах МБ в тканях и органах, которые более всех должны быть подвержены поражению при каждой конкретной мутации [3–5, 12]. В случае эмбриональной летальности идеальным объектом исследования становятся икринки рыб *Danio rerio* и амфибий *Xenopus laevis*, их мальки и головастики соответственно [15–17]. Эти модели хорошо зарекомендовали себя в исследованиях с редактированием генома [18]. На ранних стадиях развития *D. rerio* и *X. laevis* являются полупрозрачными, что позволяет непрерывно в реальном времени оценивать и контролировать развитие основных внутренних органов. При этом *D. rerio* и *X. laevis* развиваются независимо от родительского организма и доступны для непосредственного воздействия препаратами на разных стадиях эмбриогенеза [19]. Кроме того, разработана батарея поведенческих тестов, позволяющих анализировать нейродегенеративные нарушения на этих животных [20, 21].

К сожалению, возникают ситуации, когда манипуляции с мышинным геномом, которые должны приводить к развитию МБ, не отражают клиническую картину этой патологической мутации у человека [22]. Такие результаты, с одной стороны, связывают с более высокой устойчивостью мышей к МБ [23], а с другой, некоторые мутации у человека могут проявляться в сочетании с более сложными факторами, такими, как образ жизни и сопутствующие заболевания [24]. Выходом в подобных случаях может стать использование другой животной модели. Например, при обнаружении мутации гена, кодирующего митохондриальный белок, участвующий в сборке цитохром-с-оксидазы, у человека диагностируют синдром Лея, однако конститутивный нокаут *SURF1*^{-/-} у мыши не воспроизводит тяжесть клинического фенотипа у человека. Поэтому в данном случае подходящими модельными объектами стали мутантные свиньи *SURF1*^{-/-} с характерной общей задержкой развития, мышечной слабостью, «младенческой» задержкой развития центральной нервной системы и резко сниженной продолжительностью жизни [25].

Следует отметить вклад альтернативных объектов исследования в моделирование основных митохондриальных процессов и некоторых аспектов патологий человека:

Лабораторные рыбки *D. rerio* считаются оптимальной альтернативой мышам. На них можно смоделировать синдром Лея, в частности, с дисфункцией печени, а также МБ, затрагивающие нервную, иммунную и сердечно-сосудистую системы. Кроме того, как упоминалось выше, разработаны поведенческие тесты для оценки нарушений двигатель-

ной активности и сенсорных реакций, характерных для клинических проявлений МБ [26].

Нематода *Caenorhabditis elegans* и плодовая муха *Drosophila melanogaster*, несмотря на их сильную дивергенцию от человека (686 млн лет [9]), стали мощными генетическими моделями МБ с большим потенциалом в ранних высокопроизводительных скринингах терапевтических агентов [27, 28].

Микроорганизмы также используются для изучения МБ. Так, функции митохондрий у человека и *Saccharomyces cerevisiae* (дрожжи) в высокой степени сходны. В дрожжах можно воспроизвести патогенные мутации, которые приводят к дисфункции митохондрий у человека. Дрожжи показали себя хорошей альтернативной моделью для изучения МБ [29] и скрининга терапевтических соединений [30].

Таким образом, создание надежных животных моделей позволяет исследовать функции генов, кодирующих митохондриальные белки, молекулярные механизмы возникновения и развития МБ, что необходимо для усовершенствования диагностики и разработки подходов к лекарственной терапии.

ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА, ВЫЗВАННЫХ МУТАЦИЯМИ В ЯДЕРНЫХ ГЕНАХ (СВОДНАЯ ТАБЛИЦА)

В результате анализа публикаций, посвященных описанию различных МБ [4, 5], а также информации, представленной в регулярно обновляемых ресурсах Genomics England PanelApp [3] и Online Mendelian Inheritance in Man [12], нами создана таблица, в которой суммированы самые современные данные по МБ, вызванным мутациями в ядерных генах, и эти данные сопоставлены с соответствующими животными моделями. Таблица содержит информацию о клинических проявлениях МБ, о мутациях в конкретных ядерных генах, вызывающих определенные МБ, о типе наследования, а также

приведены подробные описания животных моделей, соответствующих данным МБ. Эта сводная таблица может быть полезна как для планирования и анализа поисковых и клинических исследований, так и для написания научных трудов и публикаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Митохондриальные болезни считаются одними из наиболее распространенных генетических заболеваний, они могут возникать при рождении или развиваться в течение жизни. Генетические мутации, вызывающие эти заболевания, разнообразны, поэтому при описании фенотипического эффекта той или иной мутации исследователи сталкиваются с проблемой, заключающейся в том, что последствия мутации представляют собой целый спектр разнообразных клинических проявлений. В связи с этим остро стоит задача описать фенотипы митохондриальных мутаций и выявить механизмы, посредством которых те или иные мутации в генах, кодирующих митохондриальные белки, проявляются на уровне целого организма. Эта проблема может быть решена с помощью моделирования МБ на живых организмах. Манипуляции с геномом экспериментальных объектов, особенно мышей, зачастую способны точно смоделировать клиническую картину МБ человека, предоставляя возможность исследовать молекулярные механизмы патологических процессов, проводить тестирование лекарственных препаратов, прогнозировать их эффективность и подбирать новые методы лечения. ●

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 17-75-30027 и частично профинансирована из бюджета Института функциональной геномики МГУ имени М.В. Ломоносова.

Животные модели митохондриальных заболеваний человека, вызванные мутациями в ядерных генах

Ген	Клиническая картина	Тип наследования
Дефицит митохондриального комплекса I		
<i>ACAD9</i> acyl-CoA dehydrogenase family, member 9	<ul style="list-style-type: none"> • гипертрофическая кардиомиопатия, • снижение толерантности к физической нагрузке, • легкий дефицит бета-окисления 	Аутосомно-рецессивный
<p>Мыши с нокаутом <i>Acad9</i> [31]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • полная инактивация <i>Acad9</i> приводит к эмбриональной летальности; • при кардиоспецифичном нокауте <i>Acad9</i> в сердечной ткани не экспрессируются гены <i>Acadvl</i> (кодирует длинноцепочечную ацил-СоА-дегидрогеназу) и <i>Ecsit</i> (кодирует белок, участвующий в сборке комплекса I), снижена экспрессия <i>Acadm</i>, кодирующего среднецепочечную ацил-СоА-дегидрогеназу, показана дисфункция комплекса I; • диагностируется развитие кардиомиопатии с утолщением предсердий и желудочков к 14-му дню жизни; • при тканеспецифичном для мышц нокауте <i>Acad9</i> снижена толерантность к физической нагрузке и лактоацидоз. 		

ОБЗОРЫ

<i>NDUFS1</i> NADH-ubiquinone oxidoreductase Fe-S protein 1	<ul style="list-style-type: none"> • синдром Лея, • кавитирующая лейкоэнцефалопатия 	Аутосомно-рецессивный
Гомозиготный нокаут гена <i>Ndufs1</i> мыши летален [32].		
<i>NDUFS4</i> NADH-ubiquinone oxidoreductase Fe-S protein 4	<ul style="list-style-type: none"> • комбинированный дефицит комплексов I и III, • синдром Лея, • гипертрофическая кардиомиопатия 	Аутосомно-рецессивный
Мыши с полным нокаутом гена <i>Ndufs4</i> [33–35]: <ul style="list-style-type: none"> • Лея-подобный синдром, • атаксия, неврологические нарушения, • задержка развития, • развитие слепоты к 21 дню жизни, • ранняя смертность. Тканеспецифичный нокаут <i>Ndufs4</i> , направленный на нейроны и глию [36]: <ul style="list-style-type: none"> • летальная прогрессирующая энцефалопатия, • реактивный фенотип глиальных клеток, потеря нейронов, атаксия; • нарушение дыхания. Кардиоспецифичный нокаут <i>Ndufs4</i> [37, 38]: <ul style="list-style-type: none"> • гипертрофическая кардиомиопатия. Точечная мутация в гене <i>Ndufs4</i> [39]: <ul style="list-style-type: none"> • эмбриональная летальность гомозиготных мышечей <i>Ndufs4</i>^{-/-}, • снижение активности комплекса I у гетерозиготных мышечей на фоне стабильной работы комплекса II. 		
<i>NDUFS6</i> NADH-ubiquinone oxidoreductase Fe-S protein 6	<ul style="list-style-type: none"> • лактоацидоз с летальным исходом в неонатальном периоде, • митохондриальная энцефаломиопатия, • синдром Лея 	Аутосомно-рецессивный
Мыши с нокаутом гена <i>Ndufs6</i> [40, 41]: <ul style="list-style-type: none"> • кардиомиопатия, систолическая дисфункция, • заболевание почек с изменением ультраструктуры. 		
<i>NDUFX1</i> NADH-ubiquinone oxidoreductase flavo protein 1	<ul style="list-style-type: none"> • митохондриальная энцефаломиопатия, • церебральная атаксия, • синдром Лея 	Аутосомно-рецессивный
Трансгенная линия <i>Caenorhabditis elegans</i> (почвенная нематода) по гену <i>Nio-1</i> , гомологу <i>Ndufv1</i> [42]: <ul style="list-style-type: none"> • лактоацидоз, • снижение NADH-зависимого митохондриального дыхания, • гиперчувствительность к экзогенному окислительному стрессу. 		
<i>NUBPL</i> nucleotide-binding protein-like protein	<ul style="list-style-type: none"> • лейкоэнцефалопатия 	Аутосомно-рецессивный
Гомозиготный нокаут гена <i>Nubpl</i> мыши летален [32].		
<i>NDUFA7</i> NADH dehydrogenase (ubiquinone) complex I, assembly factor 7	<ul style="list-style-type: none"> • патологическая миопия 	
Летальность мышечей с гомозиготным нокаутом гена <i>Ndufaf7</i> [15]. Морфолинопосредованный нокаут <i>Ndufaf7</i> у <i>D. rerio</i> [15]: <ul style="list-style-type: none"> • задержка вылупления мальков, • морфологические аномалии, • снижение активности комплекса I. 		
<i>NDUFS7</i> NADH-ubiquinone oxidoreductase Fe-S protein 7	<ul style="list-style-type: none"> • синдром Лея 	Аутосомно-рецессивный
Гомозиготный нокаут гена <i>Ndufs7</i> мыши летален [32].		
<i>NDUFA1</i> NADH-ubiquinone oxidoreductase subunit a1	<ul style="list-style-type: none"> • синдром Лея 	X-сцепленный рецессивный
Мутантные мыши с направленным разрушением мРНК субъединицы комплекса I, <i>Ndufa1</i> [43]: <ul style="list-style-type: none"> • дефицит комплекса I, увеличение уровня активных форм кислорода, • поражение зрительного нерва и сетчатки. 		

<p><i>NDUFA13</i> NADH-ubiquinone oxidoreductase subunit a13 или <i>GRIM19</i> gene associated with retinoid- & interferon-induced mortality 19</p>	<ul style="list-style-type: none"> • энцефалопатия на фоне сенсорной недостаточности, • синдром Лея, • рак щитовидной железы 	<p>Аутосомно-рецессивный</p>
<p>Мутантные мыши с дефицитом Grim19 [44]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • эмбрионы Grim19^{-/-} погибают к 9.5 дню эмбрионального развития, • замедление и аномалии развития бластоцист Grim19^{-/-} на фоне нарушений в структуре митохондрий и дефектного комплекса I (в норме Grim19 располагается в комплексе I и отвечает за его сборку), • гетерозиготные мыши Grim19^{+/-} не имеют физиологических и фенотипических аномалий. 		
<p><i>NDUFA8</i> NADH-ubiquinone oxidoreductase subunit a8</p>	<ul style="list-style-type: none"> • задержка развития, • микроцефалия, • эпилепсия, • потеря веса и отставание в физическом развитии, • дефекты в развитии речи 	<p>Аутосомно-рецессивный</p>
<p>Гомозиготный нокаут гена <i>Ndufa8</i> мыши летален [32].</p>		
<p><i>NDUFB11</i> NADH-ubiquinone oxidoreductase 1 beta subcomplex, 11</p>	<ul style="list-style-type: none"> • множественные врожденные пороки развития, • микрофтальмия с линейными кожными дефектами (MLS-синдром), • эмбриональная мужская летальность, • лактоацидоз, • гистиоцитозная кардиомиопатия, • офтальмомикрия, • дефекты кожи 	<p>X-сцепленный</p>
<p>Нокаут гена <i>Ndufb11</i> у <i>Drosophila</i> [45]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сокращение продолжительности жизни, • снижение скорости метаболизма, • дефекты сборки комплекса I, • увеличение уровня лактата и пирувата. 		
<p style="text-align: center;">Дефекты электрон-транспортной цепи митохондрий; нарушение OXPHOS</p>		
<p><i>UCP2</i> uncoupling protein 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ожирение 	<p>Не показано</p>
<p>Мыши с нокаутом гена <i>Ucp2</i> [46, 47]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отсутствие ожирения, нормальная реакция на воздействие холода или диету с высоким содержанием жиров, • устойчивы к инфекции <i>Toxoplasma gondii</i> (образует кисты в головном мозге) за счет увеличения уровня активных форм кислорода в макрофагах, • повышенная секреция инсулина, стимулированная глюкозой, что специфично для сахарного диабета II типа. <p>Мутантные мыши с повышенной экспрессией <i>Ucp2</i> в гипокретиновых (орексин) нейронах [48]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • у этих мутантных мышей повышена температура гипоталамуса, что приводит к общему снижению температуры тела на 0.3–0.5°C, • данные мутанты обладают повышенной энергетической эффективностью и большей средней продолжительностью жизни. <p>Мыши с нокаутом гена <i>Ucp1</i> [49]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • чувствительны к холоду, что указывает на нарушение терморегуляции, • накапливают избыточный жир в буро-жировой ткани, но не становятся тучными, • потерю <i>Ucp1</i> компенсирует <i>Ucp2</i>, экспрессирующийся в буром эпидидимальном жире. <p>Мыши с нокаутом гена <i>Ucp3</i> [50]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • инактивация <i>Ucp3</i> связана с повышенной регуляцией <i>Ucp1</i> и <i>Ucp2</i> в буро-жировой ткани, • в скелетных мышцах увеличивается соотношение дыхания состояний 3 и 4, как следствие утечки протонов, • в скелетных мышцах повышение производства активных форм кислорода и снижение митохондриальной аконитазы. 		
<p><i>PDHA1</i> pyruvate dehydrogenase, alpha-1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение связи между гликолизом и циклом трикарбоновых кислот, • синдром Лея, • дефицит пируватдегидрогеназы E1-альфа, • неврологическая дисфункция, • лактоацидоз, • задержка роста, • ранняя смертность 	<p>X-сцепленный доминантный</p>
<p>Инактивация гена <i>Pdha1</i> пируватдегидрогеназы мыши эмбрионально летальна [51].</p> <p>Мутантные <i>D. rerio</i> с дефектами зрительной функции «ноа» (no optokinetic response a) имеют дефицит дигидролипоамид-S-ацетилтрансферазы (<i>Dlat</i>), субъединицы PDH E2 [16]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фенотип, сходный с синдромом дефекта комплекса пируватдегидрогеназы у человека (неврологическая дисфункция, лактоацидоз, задержка роста, ранняя смерть). 		

ОБЗОРЫ

<i>PDSS2</i> renyl diphosphate syn- thase, subunit 2	<ul style="list-style-type: none"> • дефект синтеза убихинона, CoQ10, • энцефаломиопатия, • тубулопатия, • атаксия 	Аутосомно- рецессивный
<p>Эмбриональная летальность мышей с нокаутом гена <i>Pdss2</i> [52].</p> <p>Тканеспецифичный нокаут <i>Pdss2</i>, нацеленный на подоциты почечных клубочков [52]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нефротический синдром без изменений уровня кофермента Q в гомогенатах почек. <p>Тканеспецифичный нокаут <i>Pdss2</i>, нацеленный на гепатоциты [52]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • истощение кофермента Q в гомогенатах печени, • дисфункция митохондриальной дыхательной цепи, • нарушение основных метаболических процессов. <p>Тканеспецифичный нокаут <i>Pdss2</i>, нацеленный на почки (<i>Pdss2^{kd/kd}</i>) [53]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • аномалии ультраструктуры почечных митохондрий, почечная недостаточность CoQ, снижение активности дыхательной цепи, повышенный окислительный стресс, • развитие нефропатии с протеинурией вплоть до летальной почечной недостаточности, • аномалии мозжечка. 		
<i>COQ9</i> coenzyme Q9	Дефицит коэнзима Q10 (убихинона)	Аутосомно- рецессивный
<p>Мыши с укороченной мутацией R239X в гене <i>Coq9</i> [54]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нарушение дыхания митохондрий с потерей АТФ и активности комплекса I, • энцефаломиопатия, • гибель нейронов, демиелинизация, вакуолизация, губчатая дегенерация и астроглиоз, • фиброз сердца, • нарушение двигательной функции и прогрессирующий паралич, • ранняя смертность. 		
<i>CYCS</i> cytochrome C somatic isoform	• тромбоцитопения	Аутосомно- доминантный
<p>Дефицит Cyt C у мышей вызывает эмбриональную гибель и ослабляет стресс-индуцированный апоптоз [55]. Мыши, экспрессирующие мутантный Cyt C (аллель КА), с сохранением функции переноса электронов, но с дисфункцией активации Araf-1 [56]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • экзенцефалия и гидроцефалия, • кахексия, • лимфопения. 		
<i>COQ2</i> coenzyme Q2, polyprenyltransferase	<ul style="list-style-type: none"> • энцефаломиопатия, • тубулопатия, • атаксия 	Аутосомно- рецессивный
	• склонность к множественной системной атрофии	Аутосомно- рецессивный / доминантный
Гомозиготный нокаут гена <i>Coq2</i> у мыши летален [32].		
Дефицит митохондриального комплекса II		
<i>SDHD</i> succinate dehydrogenase complex, subunit D, integral membrane protein	<ul style="list-style-type: none"> • параганглиома и стромальная саркома желудка, • феохромоцитома 	Аутосомно- рецессивный / доминантный
Гомозиготный нокаут гена <i>Sdhd</i> у мыши летален [57, 58].		
<i>SDHA</i> succinate dehydrogenase complex, subunit A, flavo protein	<ul style="list-style-type: none"> • синдром Лея, • кардиомиопатия 	Аутосомно- рецессивный
	<ul style="list-style-type: none"> • нейродегенерация с атаксией, • атрофия зрительного нерва, • параганглиома 	Аутосомно- доминантный
Гомозиготный нокаут гена <i>Sdha</i> у мыши летален [32].		

Дефицит митохондриального комплекса III		
<p><i>BCS1L</i> BCS1 homolog, ubiquinol-cytochrome c reductase complex chaperone</p>	<ul style="list-style-type: none"> энцефалопатия, тубулопатия, печеночная дисфункция, синдром Бьёрнстада, GRACILE-синдром 	Аутосомно-рецессивный
<p>Мыши с гомозиготной мутацией <i>Bcs1l</i> [59]:</p> <ul style="list-style-type: none"> мышинная модель синдрома GRACILE – неонатального МБ с поражением печени и почек, задержка роста и короткая продолжительность жизни, истощение печеночного гликогена, стеатоз, фиброз, цирроз, тубулопатия, лактоацидоз, дефицит комплекса III в печени, сердце и почках. 		
<p><i>UQCRFS1</i> ubiquinol-cytochrome c reductase, rieske iron-sulfur или <i>RISP</i> Rieske iron-sulfur protein</p>	<ul style="list-style-type: none"> гипертрофическая кардиомиопатия, тромбоцитопения, гипотония, повышенный уровень лактата и аланина в сыворотке, незначительные нарушения двигательных навыков со снижением мышечной силы 	Аутосомно-рецессивный
<p>Гомозиготная мутация <i>Risp</i> у мышей летальна [13]. У гетерозиготных мутантов <i>Risp</i>^{+/<i>P224S</i>} мыши [13]:</p> <ul style="list-style-type: none"> снижена активность комплекса III на фоне падения уровня железосерного белка «RISP», снижен общий метаболизм и продолжительность жизни у самцов, но не у самок. <p>Условный нокаут по гену <i>Risp</i> в нейронах мыши (сКО) с использованием системы Cre-loxP [60]:</p> <ul style="list-style-type: none"> короткая продолжительность жизни, внезапная смерть с минимальными поведенческими изменениями, потеря веса, циклическая гиперактивность, сниженная работоспособность, обширный окислительный стресс, нейродегенеративные заболевания, гибель нейронов, поражение пириформной и соматосенсорной коры головного мозга, связанное с дефектом СIII области головного мозга. <p>Мутантные мыши с инактивацией <i>Risp</i> в регуляторных Т (Treg)-клетках [61]:</p> <ul style="list-style-type: none"> Treg-специфический дефицит комплекса III, развитие раннего, летального воспалительного заболевания, потеря способности подавлять Т-клетки без изменения пролиферации и выживания клеток Treg, увеличение метилирования ДНК. 		
Дефицит митохондриального комплекса IV		
<p><i>COX4I2</i> или <i>COX4-2</i> cytochrome C oxidase, subunit 4i2 / IV, isoform 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> экзокринная панкреатическая недостаточность, дизэритропоэтическая анемия, гиперостоз свода черепа, специфическая для легких изоформа субъединицы Cox4 CIV 	Аутосомно-рецессивный
<p>Мутантные мыши с инактивацией гена <i>Cox4I2</i> [62]:</p> <ul style="list-style-type: none"> патология легких с воспалением и формированием кристаллов Шарко–Лейдена (в мокроте при бронхиальной астме) 		
<p><i>COX6A2</i> cytochrome C oxidase, subunit 6a2</p>	<ul style="list-style-type: none"> ранняя гипотония, слабость лицевых мышц и конечностей, высокий свод неба, дыхательная недостаточность, кардиомиопатия, нарушение умственного развития 	Аутосомно-рецессивный
<p>Мутантные <i>Cox6a2</i>^{-/-} мыши [63]:</p> <ul style="list-style-type: none"> стабильный аномально низкий вес даже на фоне высокожировой диеты, связанный с неэффективным энергетическим обменом, повышенным расходом энергии и адаптивным термогенезом, высокие уровни экспрессии <i>Ucp1</i> и <i>2</i> в сердце и жировой ткани, волокна скелетных мышц функционируют в более медленном окислительном режиме, увеличение размера митохондрий мышц, повышенная толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, что связано с повышенным фосфорилированием и конститутивной активацией <i>Ampk</i>. 		

<p>COX10 cytochrome C oxidase assembly factor</p>	<ul style="list-style-type: none"> • дефицит митохондриального комплекса IV, • атаксия, • ацидоз, • гипогликемия, • гипотония, • митохондриальная энцефалопатия, • мышечная слабость, • опущение верхнего века, • пирамидный синдром, • проксимальная тубулопатия, • эпилептическое состояние, • кардиомиопатия, • гипотрофия, • лактоацидоз, • синдром Лея 	<p>Аутосомно- рецессивный</p>
<p>Мыши с тканеспецифичной для мышц инактивацией гена <i>Cox10</i> [64]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • регрессивная миопатия и слабость, • ранняя смертность, • прогрессирующее снижение активности COX и повышение активности SDH в мышцах, • нервно-мышечная патология, гистологически выявленные признаки разорванных красных волокон, • аномальные митохондрии. <p>Мыши с тканеспецифичной для нейронов инактивацией гена <i>Cox10</i> [65]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • снижение активности COX в коре головного мозга и гиппокампе, • ранняя смертность, • уменьшение размера и снижение плотности клеток переднего мозга, • дефекты поведения. <p>Мыши с тканеспецифичной для печени инактивацией гена <i>Cox10</i> [66]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ранняя смертность, • митохондриальная гепатопатия, • снижение массы тела и общей активности, • тяжелая дисфункция печени, • сниженная активность COX и повышенная активность SDH, • увеличение пролиферации митохондрий и снижение уровня АТФ, • накопление липидов и истощение гликогена. <p>Условный нокаут гена <i>Cox10</i> характеризуется дисфункцией олигодендроцитов и шванновских клеток формировать COX [67]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тяжелая невропатия с демиелинизацией, аномальные пучки Ремака в периферической нервной системе, • мышечная атрофия, паралич, • нарушение митохондриального дыхания. 		
<p>SURF1 surfeit 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • синдром Лея, • амиотрофия Шарко–Мари–Тута 	<p>Аутосомно- рецессивный</p>
<p>Мыши с инактивацией гена <i>Surf1</i>, кодирующего фактор сборки комплекса IV (COX). Мутанты <i>Surf1Neo^{-/-}</i> (замена 5–7 экзонов на кассету неомицирезистентности) [68]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90% эмбриональная летальность (предположительно вызвана не инактивацией <i>Surf1</i>, а присутствием кассеты неомицирезистентности или удалением регуляторных элементов), • сокращение продолжительности жизни, • снижение двигательной активности, координации, мышечной силы и выносливости без явных аномалий морфологии головного мозга или неврологических симптомов, • подавление фертильности у обоих полов, • гистохимический анализ скелетных мышц и печени показал снижение активности COX и повышение SDH, • падение активности COX до 23–40% от нормы в разных тканях. <p>Мутанты <i>Surf1loxP^{-/-}</i> (введение последовательности loxP в экзон 7, генерирующий стоп-кодон в положении 225, с удалением 81 С-концевой аминокислоты) [69]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отсутствие эмбриональной летальности, • увеличение продолжительности жизни, • гистохимический анализ скелетных мышц показал снижение активности COX и повышение SDH, • снижение активности COX на 50–70% в различных тканях, • неврологические дефекты не развиваются, а проявляется устойчивость к опосредованному Ca²⁺ поражению изолированных нейронов и головного мозга в целом, • митохондрии сохраняют нормальную морфологию и мембранный потенциал. <p>Мутантные свиньи <i>SURF1^{-/-}</i> [25]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • общая задержка развития, • младенческая задержка развития центральной нервной системы, • мышечная слабость, • короткая продолжительность жизни, • дефицит цитохром-с-оксидазы в ворсинках тощей кишки (гистохимический анализ). 		

<p>SCO2 SCO cytochrome C oxidase assembly protein 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • синдром Лея, • гипертрофическая кардиомиопатия, • невропатия 	<p>Аутосомно-рецессивный</p>
<ul style="list-style-type: none"> • миопия 		
<p>Мышиная модель с нокаутом <i>Sco2</i>^{-/-} эмбрионально летальна [70]. Гомозиготные мыши со вставкой в гене <i>Sco2</i> или с мутацией в компаунд-гетерозиготном состоянии жизнеспособны и демонстрируют недостаточность дыхательной цепи, дефекты сборки IV комплекса, снижение содержания меди в митохондриях и общую мышечную слабость [70].</p>		
<p>COX15 cytochrome C oxidase assembly factor</p>	<ul style="list-style-type: none"> • синдром Лея, • гипертрофическая кардиомиопатия 	<p>Аутосомно-рецессивный</p>
<p>Мыши с гомозиготным нокаутом <i>Cox15</i>^{-/-} эмбрионально летальны [71]. Мыши с тканеспецифичной для скелетной мышцы мутацией имеют тяжелую миопатию [71].</p>		
<p style="text-align: center;">Дефицит митохондриального комплекса V (АТФ-синтазы)</p>		
<p>Дефекты АТФ-синтазы чаще всего связаны с мутациями мтДНК. Что касается мутаций в ядерных генах, то выделено пять генов, связанных с МБ человека. Три из них, <i>АТФ5А1</i>, <i>АТФ5D</i> и <i>АТФ5Е</i>, кодируют структурные α-, δ- и ε-субъединицы фермента соответственно, а два других, <i>АТРАF2</i> и <i>ТМЕМ70</i>, кодируют специфические вспомогательные факторы, облегчающие биогенез АТФ-синтазы. Все эти дефекты имеют сходный фенотип с выраженным генерализованным снижением содержания АТФ-синтазного комплекса:</p> <ul style="list-style-type: none"> • неонатальная гипотония, • лактоацидоз, • гипераммониемия, • гипертрофическая кардиомиопатия, • 3-метилглутаконовая ацидурия. <p>Мутации в генах <i>АТФ5А1</i>, <i>АТФ5D</i>, <i>АТФ5Е</i> и <i>АТРАF2</i> встречаются очень редко, а животные модели с этими мутациями в большинстве случаев летальны. Напротив, мутации в гене <i>ТМЕМ70</i> представляют собой наиболее частую причину дефицита АТФ-синтазы.</p>		
<p><i>ТМЕМ70</i> transmembrane protein 70</p>	<ul style="list-style-type: none"> • энцефалопатия, • лицевой дисморфизм, • гипертрофическая кардиомиопатия, • лактоацидоз 	<p>Аутосомно-рецессивный</p>
<p>Мыши с гомозиготным нокаутом <i>Tmem70</i>^{-/-} [72]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • эмбриональная летальность, • у эмбрионов задержка развития сердечно-сосудистой системы, нарушение ультраструктуры митохондрий сердца с кристами неправильной структуры. <p>Мыши с гетерозиготным нокаутом <i>Tmem70</i>^{+/-} [72]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • жизнеспособны, • нормальный постнатальный рост и развитие митохондриальной системы OXPHOS, • легкое ухудшение функции сердца. <p>Крысы с нокаутом гена <i>Tmem70</i>, созданным на генетическом бэкграунде линии SHR и под контролем универсального промотора EF-1α [73]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • жизнеспособная модель, • генетическая комплементация восстановила экспрессию <i>Tmem70</i> в различных тканях, • для полного восстановления физиологических функций митохондрий биохимической комплементации биогенеза АТФ-синтазы в печени достаточно 20% белка ТМЕМ70 и одноаллельной экспрессии <i>Tmem70</i>, а в сердце не менее 40% ТМЕМ70 и оба трансгенных аллеля. 		
<p style="text-align: center;">Истощение (снижение содержания) мтДНК</p>		
<p><i>ТУМР</i> thymidine phosphorylase</p>	<ul style="list-style-type: none"> • синдром истощения мтДНК, • митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия 	<p>Аутосомно-рецессивный</p>
<p>Мыши с двойным нокаутом <i>Upp1/ Tump</i> [74, 75]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • критический дефицит Тумр, повышенный уровень тимидина и дезоксиуридина в тканях, высокий уровень митохондриального дезокситимидинтрифосфата, • частичное истощение мтДНК, недостаточность комплексов дыхательной цепи и энцефалопатия, • интенсивные поражения головного мозга из-за повышения уровня пиримидина в плазме и последующего отека аксонов. 		

<i>ANT1</i> adenine nucleotide translocator 1	• синдром истощения мтДНК	Аутосомно-доминантный / рецессивный
	• гипертрофическая кардиомиопатия, • гипотония	Аутосомно-рецессивный
	• прогрессирующая внешняя офтальмоплегия	Аутосомно-доминантный
<p>Инактивация гена <i>Ant1</i> у мышей [76, 77]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • митохондриальная миопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, метаболический ацидоз, • митохондриальная пролиферация в скелетных мышцах и в сердце, • нарушение работы комплексов I, III и IV дыхательной цепи митохондрий, развитие окислительного стресса в тканях мышц и сердца, • накопление множественных делеций мтДНК, дестабилизация мтДНК. <p>Инактивация гена <i>Ant4</i> у мышей [78]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дефект сперматогенеза, бесплодие самцов. <p>Одновременная инактивация генов <i>Ant1</i> и <i>Ant2</i> в печени мыши [79]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • активность комплекса IV и уровень белка COI, цитохрома-с повышаются для компенсации дефицита АТФ ОХРОС, • для активации mtPTP требуется больше Ca²⁺, чем обычно, а поры не могут регулироваться Ant-лигандами, включая адениновые нуклеотиды, • гепатоциты способны реагировать на индукцию клеточной гибели, • митохондрии печени демонстрируют увеличение частоты дыхания, отсутствие реакции на добавление ADP, увеличение мембранного потенциала. 		
<i>TWINK</i> twinkle mtDNA helicase	• синдром истощения (резкое снижение содержания) мтДНК, • синдром Альперса / прогрессирующая детская полиодистрофия, • синдром Перро (тип женского гипогонадизма), • младенческая форма спинно-мозжечковой атаксии	Аутосомно-рецессивный
	• прогрессирующая внешняя офтальмоплегия	Аутосомно-доминантный
<p>Мутантные мыши со сверхэкспрессией Twinkle [80]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • аномальное увеличение количества копий мтДНК в мышцах и сердце. <p>Мыши с РЕО-ассоциированной мутацией, несущие замену треонина на аланин в положении 360 белка Twinkle мыши – Twinkle^{AT} [81]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мягкий фенотип миопатии. <p>Мыши «Deletor» с РЕО-ассоциированной мутацией, несущие внутрирамочную дупликацию аминокислот 353–365 – Twinkle^{dup} [81, 82]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • митохондриальная миопатия; миофибриллярная структура заменяется увеличенными митохондриями с концентрическими кристами и пролиферацией, • митохондриальная пролиферация в клетках Пуркинье мозжечка, пирамидных нейронах гиппокампа, нейронах серого покрова (слой серого вещества, закрывающий верхнюю поверхность мозолистого тела), • сниженный уровень мтДНК в мозге (но не в мышцах и сердце), • нарушения липидного обмена, • профили экспрессии генов скелетных мышц с митохондриальной миопатией показали индукцию нескольких транскриптов, участвующих в ответе на аминокислотное и липидное голодание, активацию передачи сигналов Akt и связанного с голоданием гормона, фактора роста фибробластов-21. 		
<i>POLG</i> polymerase, DNA, gamma	• прогрессирующая внешняя офтальмоплегия, • синдром SANDO – системное заболевание, характеризующееся нарушением координации движений, равновесия, поражением нервов – сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез, • паркинсонизм	Аутосомно-доминантный / рецессивный
	• синдром истощения (резкое снижение содержания) мтДНК, • синдром Альперса / прогрессирующая детская полиодистрофия, • митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия	Аутосомно-рецессивный
<p>Мыши D257A (proofreading-deficient PolgA) [83–88]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • увеличение уровней точечных мутаций и соматических мутаций мтДНК, индукция маркеров апоптоза, • сокращение продолжительности жизни, уменьшение содержания подкожного жира, алопеция, кифоз, остеопороз, анемия, снижение фертильности, увеличение сердца, анемия, потеря клеток кишечных крипт, веса и слуха, саркопения, • дефицит PolgA у эмбрионов мыши вызывает раннюю остановку развития. 		

ОБЗОРЫ

<p><i>Tk2</i> thymidine kinase, mitochondrial</p>	<ul style="list-style-type: none"> • миопатия, • синдром истощения (резкое снижение содержания) мтДНК, • прогрессирующая внешняя офтальмоплегия 	<p>Аутосомно-рецессивный</p>
<p>Мыши <i>Tk2</i>^{-/-} с мутацией his126-to-asn (H126N) в гене <i>Tk2</i> [89, 90]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • задержка роста, снижение активности, генерализованный грубый тремор и нарушение походки, • смертность в 2-недельном возрасте, • истощение мтДНК, наиболее заметное в головном мозге, • снижение активности ферментов дыхательной цепи митохондрий, уровня АТФ и соотношения АТФ/АДР в головном мозге, • дегенерация и дисфункция отдельных типов нейронов, • аномальные вакуолярные изменения в нейронах спинного мозга, • наличие активированных глиальных клеток в белом веществе спинного мозга и коре головного мозга, • стремительно прогрессирующая энцефаломиелопатия. 		
<p><i>DGUOK</i> deoxyguanosine kinase</p>	<ul style="list-style-type: none"> • синдром истощения (резкое снижение содержания) мтДНК, • синдром Альперса / прогрессирующая детская полиодистрофия, • нецирротическая портальная гипертензия / синдром Банти, • прогрессирующая внешняя офтальмоплегия 	<p>Аутосомно-рецессивный</p>
<p>Мутантные мыши <i>Dguok</i>^{-/-} [91]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • потеря веса, уменьшение жировой ткани, • дефицит мтДНК в печени, головном мозге, сердце, скелетных мышцах, • накопление липофусцина в тканях печени с усилением окислительного стресса, • усиление катаболического метаболизма липидов, • увеличение относительного веса печени, почек, сердца, • нарушение (осветление) пигментации шерсти. 		
<p><i>MPV17</i> mitochondrial inner membrane protein</p>	<ul style="list-style-type: none"> • синдром истощения (резкое снижение содержания) мтДНК, • синдром Альперса / прогрессирующая детская полиодистрофия, • перонеальная амиотрофия Шарко–Мари–Тута 	<p>Аутосомно-рецессивный</p>
<p>Мутантные мыши <i>Mpv17</i>^{-/-} [92]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • истощение мтДНК в печени на фоне увеличенной скорости транскрипции, • истощение мтДНК в скелетных мышцах, • умеренное снижение ферментативной активности дыхательной цепи митохондрий и легкие изменения цитоархитектоники в печени, • нарушение (осветление) пигментации шерсти, • дегенерации кохлеарного сенсорного эпителия, • фокально-сегментарный гломерулосклероз с массивной протеинурией, • сокращенная продолжительность жизни. 		

<p>TFAM mitochondrial transcription factor A</p>	<ul style="list-style-type: none"> • синдром истощения (резкое снижение содержания) мтДНК 	<p>Аутосомно- рецессивный</p>
<p>Гомозиготные <i>Tfam</i>^{-/-} мыши [14]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • эмбрионально летальное истощение мтДНК. <p>Гетерозиготные <i>Tfam</i>^{+/-} мыши [14]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • уменьшение числа копий мтДНК и активности дыхательной цепи митохондрий в сердце. <p>Тканеспецифичный для сердца и мышц нокаут гена <i>Tfam</i> [93]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ранняя смертность на фоне мозаичной кардиоспецифической прогрессирующей недостаточности дыхательной цепи, дилатационной кардиомиопатии и атриовентрикулярной блокады сердечной проводимости, • истощение мтДНК и белка <i>Tfam</i>, дефицит комплексов I и IV в сердце и мышцах. <p>Тканеспецифичный для скелетных мышц нокаут гена <i>Tfam</i> [94, 95]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • прогрессирующая миопатия, уменьшение мышечной силы, связанное с повышенным уровнем митохондриального Ca²⁺, снижением высвобождения Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума, • увеличенные митохондрии с деформированными кристами, • снижение количества мтДНК, митохондриального транскрипта, функции дыхательной цепи и выработки АТФ. <p>Тканеспецифичный для дофаминергических нейронов среднего мозга нокаут гена <i>Tfam</i> (MitoPark) [96]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • развитие фенотипа, подобного паркинсонизму, включая особенности поведения, потерю дофаминергических нейронов, наличие телец Леви, • снижение экспрессии мтДНК и дефицит дыхательной цепи в дофаминергических нейронах среднего мозга. <p>Специфичный для Т-клеток нокаут гена <i>Tfam</i> мыши [97]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • преждевременные признаки старения, включая метаболические, когнитивные, физические и сердечно-сосудистые изменения, • развитие цитокинового шторма стало индуктором старения, • ранняя смертность. <p>Тканеспецифичный для β-клеток поджелудочной железы нокаут гена <i>Tfam</i> мыши [98]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • развитие митохондриального диабета, • повышенный уровень глюкозы, прогрессирующее снижение β-клеточной массы и соотношения эндо/экзокринной ткани поджелудочной железы, • в мутантных β-клетках снижена активность СОХ при нормальной активности SDH, митохондрии аномально большого размера. <p>Тканеспецифичный для клеток неокортекса нокаут гена <i>Tfam</i> мыши [99]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мышьяная модель митохондриальной нейродегенерации (MILON) с поздним началом (в районе 4–6 месяцев), • в нейронах снижена активность дыхательной цепи, уровень мтДНК и мтРНК, • повышенная уязвимость к эксайтотоксичному воздействию, • короткая продолжительность жизни в финале с прогрессирующей нейродегенерацией и массивной гибелью клеток в гиппокампе и неокортексе. <p>Мутантные мыши с искусственной хромосомой P1 (PAC), экспрессирующие TFAM человека на фоне стабильной экспрессии TFAM мыши [100]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • суммарная сверхэкспрессия TFAM, • увеличение числа копий мтДНК при нормальной емкости дыхательной цепи и общей массы митохондрий, • комбинация мутантов с сверхэкспрессией TFAM и нокаутом TFAM показала, что количество копий мтДНК прямо пропорционально зависит от общего уровня белка TFAM. 		
<p>Нарушение метаболизма железа</p>		
<p>ABCB7 ATP-binding cassette, subfamily b, member 7</p>	<ul style="list-style-type: none"> • сидеробластная анемия с атаксией 	<p>X-сцепленный рецессивный</p>
<ul style="list-style-type: none"> • летальность полного нокаута гена <i>Abcb7</i> связывают с дефектом внеэмбриональной висцеральной энтодермы, которая преимущественно содержит X-хромосому в качестве активного аллеля [101], • X-инактивации и тканеспецифичные делеции показали, что <i>Abcb7</i> необходим для полноценного развития всех тканей, кроме гепатоцитов и эндотелиальных клеток [101], • в печени потеря <i>Abcb7</i> вызывала легкое повреждение митохондрий, нарушение сборки цитозольного кластера Fe-S и изменение восприятия железа, но не приводила к летальному исходу [101]. 		

<p><i>FXN</i> frataxin или <i>FRDA</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • атаксия Фридрейха 	<p>Аутосомно-рецессивный</p>
<p>Мутантные мыши с делецией экзона 4 гена <i>Frda</i> [102]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гомозиготная модель <i>Frda</i>^{-/-} эмбрионально летальна, • эмбриональная смертность не связана с аномальным накоплением железа. <p>Жизнеспособная линия мышей с тканеспецифичным дефицитом фратаксина создана при скрещивании гомозигот по условному аллелю <i>Frda</i> с гетерозиготами по делеции экзона 4 <i>Frda</i>, дополненной системой эксцизии <i>Cre/Lox</i> под контролем промотора мышечной креатинкиназы (далее линия мутантных мышей «МСК») или нейрон-специфической енолазы (далее линия мутантных мышей «NSE») [103, 104]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мутанты NSE не имеют явных признаков патологии, а посмертные исследования показали отсутствие отложений железа, • в сердцах мутантных мышей «МСК» зафиксирован ранний дефицит комплексов I–III и активности аконитазы (7 день жизни), • постепенная митохондриальная дегенерация развивается у мутантных мышей «МСК» с 4-недельного возраста, • с 7 недель в сердцах мутантных мышей «МСК» падает уровень окисления липидов и белков, • внутримитохондриальное накопление железа у мутантных мышей «МСК» происходит на терминальной стадии (10–12 неделя жизни) после инактивации Fe/S-ферментов (4 неделя жизни) и развития дилатации сердца с гипертрофией левого желудочка (5 неделя жизни). <p>Тканеспецифичный нокаут <i>Frda</i> в гепатоцитах мыши [105]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • высокий уровень окислительного стресса в печени, • нарушение дыхания митохондрий, падение уровня АТФ и активности Fe/S-ферментов, • сниженное OXPPOS, • развитие множественных опухолей печени, • сокращение продолжительности жизни. <p>Двойные гетерозиготные мутанты, созданные путем скрещивания мышей со вставкой повторов GAA в гене <i>Frda</i> (у человека интронная экспансия триплетов GAA в гене <i>FXN</i> вызывает дефицит фратаксина и, как следствие, атаксию Фридрейха) с мышами с нокаутом гена фратаксина [106–108]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • длина повтора GAA определяет возраст начала соматической нестабильности, а также скорость и величину мутации, • мыши <i>Frda</i>^{-/-230GAA} жизнеспособны и не имеют ярко выраженного патологического фенотипа: • на данной модели показано, что в основе повышенного липогенеза в скелетных мышцах и изменений состава волокон в сердце, согласующихся с резистентностью к инсулину и кардиомиопатией, лежит нарушение регуляции пути гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPARγ). <p><i>Drosophila</i> с инактивацией гена <i>Dfh</i>, гомолога фратаксина [109, 110]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пролонгация личиночной стадии и сокращение жизни взрослых особей, • увеличение размера личинок, • нарушение экспрессии ферритина только у взрослых особей, • H₂O₂ является важным патологическим субстратом, лежащим в основе фенотипов, возникающих при дефиците фратаксина у <i>Drosophila</i>. 		
<p>Мутации в ядерных генах антиоксидантной защиты</p>		
<p><i>SOD1</i> superoxide dismutase 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • боковой амиотрофический склероз, • спастическая тетраплегия, • аксиальная гипотония 	<p>Аутосомно-рецессивный / доминантный</p>
<p>Мутантные мыши с сверхэкспрессией <i>Sod1</i> – основная модель бокового амиотрофического склероза. Создано несколько линий трансгенных мышей с различными формами мутаций <i>Sod1</i>, сверхэкспрессированных на разных уровнях. Наиболее часто используемой моделью бокового амиотрофического склероза стали мыши с мутацией SOD1^{G93A} [111–113].</p> <p>Мыши с дефицитом Cu/ZnSOD, нокаутом гена <i>Sod1</i> [114, 115]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • увеличение количества митохондрий и гранул липофусцина в гепатоцитах, • повсеместное окислительное повреждение, • гепатоканцерогенез, • дисфункция сетчатки, • короткая продолжительность жизни. 		

<p><i>SOD2</i> superoxide dismutase 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • микроангиопатия при сахарном диабете 	<p>Не установлено</p>
<p>Мыши с дефицитом MnSOD, нокаут гена <i>Sod2</i>, созданные на генетическом бэкграунде инбредной линии C57BL6/J2 [116]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тяжелая анемия, дегенерация нейронов в базальных ганглиях и стволе мозга, • прогрессирующие двигательные нарушения, характеризующиеся слабостью, утомляемостью и вращательным поведением, • обширные митохондриальные повреждения в дегенерирующих нейронах и сердечных миоцитах, • повышенная восприимчивость к окислительному повреждению митохондрий. <p>Мыши с дефицитом MnSOD, нокаут гена <i>Sod2</i>, созданные на генетическом бэкграунде аутбредной линии CD1 [117, 118]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • короткая продолжительность жизни, • дилатационная кардиомиопатия, • накопление липидов в печени и скелетных мышцах, • метаболический ацидоз, • дефицит железосерного центра, аконитазы, цитратсинтазы, комплексов II и I в сердце и мозге, • накопление окислительных повреждений ДНК, • развитие органической ацидурии. <p>Гетерозиготные <i>Sod2^{+/-}</i> мыши [119]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • модель «свободнорадикальной теории старения» – хронического окислительного повреждения тканей и клеток, • у мышцей среднего возраста хроническое окислительное повреждение липидов во внутренней митомембране приводит к увеличению выхода протонов, • мышцей среднего и пожилого возраста имеют высокосенсибилизированный mtPTE, что связано с трехкратным увеличением апоптотических гепатоцитов, • снижение митохондриальной функции сопровождается повышением активности ферментов дыхательной цепи. 		
<p><i>GPX1</i> glutathione peroxidase 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • гемолитическая анемия из-за дефицита глутатионпероксидазы 	<p>Аутосомно-рецессивный</p>
<p>Инактивация гена <i>Gpx1</i> у мышцей показала [120–122]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gpx1</i> сильно экспрессируется в печени, головном мозге и почечной коре, но очень слабо в сердце и скелетных мышцах, • <i>Gpx1</i> играет критическую роль в защите от окислительного стресса, в механизмах антиоксидантной защиты, • <i>Gpx1^{-/-}</i> мышцей жизнеспособны, но у них снижена масса тела и отмечена хроническая задержка роста, • митохондрии <i>Gpx1^{-/-}</i> выделяют в 4 раза больше H₂O₂ в печени, но не в сердце, что, предположительно, связано с наличием каталазы в митохондриях сердца. <p>Сверхэкспрессия <i>Gpx1</i> в сердце мышцей на фоне моделирования инфаркта миокарда (перевязка левой коронарной артерии) привела к лучшим показателям и выживаемости по сравнению с мышцей дикого типа [123].</p>		
<p>Мутации в ядерных генах митохондриальной динамики</p>		
<p><i>MFN2</i> mitofusin 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • аксональная амиотрофия Шарко–Мари–Тута 	<p>Аутосомно-доминантный / рецессивный</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • наследственная моторная сенсорная нейропатия 	<p>Аутосомно-доминантный</p>
<p>Тканеспецифичная для мозжечка инактивация гена <i>Mfn2</i> у мышцей [124, 125]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • модель нейродегенерации, вызванная потерей слияния митохондрий, • 50% смертность в помете; для эмбрионов показано разрушение гигантоклеточного слоя плацентарного трофобласта; фрагментированные митохондрии в эмбриональных фибробластах, • клетки Пуркинью <i>Mfn2^{-/-}</i> имеют аномальную морфологию, короткие, тонкие и менее разветвленные дендритные деревья со сниженным количеством шипов; изменения морфологии, ультраструктуры и распределения митохондрий со снижением активности комплексов I и IV и увеличением активности комплекса II, • у выживших мышцей атрофия мозжечка на 75% за счет снижения количества и качества клеток Пуркинью; нарушение координации движений. <p>Тканеспецифичная инактивация гена <i>Mfn2</i> в периферических двигательных нейронах [126]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • у гомозиготных особей отсутствие способности сгибать задние лапы с атрофией передних икроножных мышцей; укороченные, деформированные хвосты с изгибами и утолщениями; • в двигательных аксонах <i>Mfn2^{-/-}</i>, при общем снижении их количества, фиксируют аномалии в распределении митохондрий с образованием плотных кластеров. 		

<p><i>OPA1</i> OPA1 mitochondrial dynamin-like GTPase</p>	<ul style="list-style-type: none"> • атрофия зрительного нерва 	Аутосомно-доминантный
	<ul style="list-style-type: none"> • синдром Бера, • синдром истощения мтДНК 	Аутосомно-рецессивный
	<ul style="list-style-type: none"> • склонность к развитию глаукомы 	Не установлено
<p>Мыши с мутацией в гене <i>Opa1</i>, кодирующем ядерную динамин-родственную GTP-азу, которая локализуется в митохондриях [127, 128]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • снижение уровня белка <i>Opa1</i> на 50%, • гомозиготная мутация эмбрионально летальна, • у гетерозиготных особей обнаруживают возрастную дегенерацию ганглионарных клеток сетчатки и снижение зрительной функции, • в зрительных нервах <i>Opa1^{+/-}</i> снижено количество аксонов, а у оставшихся аномальная форма, нерегулярная миелинизация, уменьшение количества нейрофибрилл и морфологически аномальные митохондрии с дезорганизованными кристами, • изменение морфологии фибробластов <i>Opa1^{+/-}</i> с увеличением митохондриального деления и фрагментации. 		
<p>Дефект деления митохондрий и пероксисом</p>		
<p><i>DNM1L</i> dynamin 1-like</p>	<ul style="list-style-type: none"> • энцефалопатия, • микроцефалия, • атрофия зрительного нерва, • лактоацидоз 	Аутосомно-доминантный / рецессивный
<p>Гомозиготный нокаут гена <i>Drp1</i> у мышей летален [129].</p> <ul style="list-style-type: none"> • у эмбрионов <i>Drp1^{-/-}</i> нарушение развития сердца и печени, истощение клеточного слоя нервной трубки, увеличенные митохондрии, • цитокинез в фибробластах <i>Drp1^{-/-}</i> протекает асимметрично, • нейрональные клетки высокочувствительны к Ca^{2+}-зависимому апоптозу. <p>Мыши со специфичной для нервных клеток делецией <i>Drp1</i> (<i>NS-Drp1^{-/-}</i>) [129]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • младенческая смертность в результате гипоплазии и апоптоза головного мозга, • анализ первичной культуры переднего мозга <i>NS-Drp1^{-/-}</i> показал, что агрегированные митохондрии не могут должным образом распределяться в отростках нервных клеток, • нейрональные клетки высокочувствительны к Ca^{2+}-зависимому апоптозу. <p>Гетерозиготный нокаунт <i>Dnm1l</i> у мышей приводит к удлинению митохондриальной сети ганглиозных клеток сетчатки, но не к дегенерации аксонов в зрительном нерве [130].</p>		
<p>Дефицит кофакторов митохондриальных ферментов</p>		
<p><i>SLC19A2</i> solute carrier family 19 (thiamine transporter), member 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • тиамин (витамин B1)-чувствительная мегалобластная анемия (TRMA) 	Аутосомно-рецессивный
<p>Мутантные мыши с инактивацией гена <i>Slc19a2</i>, кодирующего высокоаффинный переносчик тиамин Thtr-1 [131, 132]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отсутствие высокоаффинного компонента транспорта тиамин, • сахарный диабет со сниженной секрецией инсулина и усиленным ответом на инсулин, • нейросенсорная глухота, потеря внутренних волосковых клеток в улитке, • аномальный костный мозг с мегалобластозом. 		

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dogan S.A., Trifunovic A. // *Physiol. Res.* 2011. V. 60. № SUPPL. 1.
2. Mayr J.A., Haack T.B., Freisinger P., Karall D., Makowski C., Koch J., Feichtinger R.G., Zimmermann F.A., Rolinski B., Ahting U., et al. // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2015. V. 38. № 4. P. 629–640.
3. Martin A.R., Williams E., Foulger R.E., Leigh S., Daugherty L.C., Niblock O., Leong I.U.S., Smith K.R., Gerasimenko O., Haraldsdottir E., et al. // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. № 11. P. 1560–1565.
4. Rambani V., Hromnikova D., Gasperikova D., Skopkova M. // *Endocr. Regul.* 2022. V. 56. № 3. P. 232–248.
5. Fernandez-Vizarra E., Zeviani M. // *FEBS Lett.* 2021. V. 595. № 8. P. 1062–1106.
6. Koene S., Rodenburg R.J., van der Knaap M.S., Willemsen M.A.A.P., Sperl W., Laugel V., Ostergaard E., Tarnopolsky M., Martin M.A., Nesbitt V., et al. // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012. V. 35. № 5. P. 737–747.
7. Loeffen J., Smeitink J.A.M., Triepels R., Smeets R., Schuelke M., Sengers R., Trijbels F., Hamel B., Mullaart R., van den Heuvel L. // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. V. 63. № 6. P. 1598–1608.
8. Chang X., Wu Y., Zhou J., Meng H., Zhang W., Guo J. // *Medicine.* 2020. V. 99. № 5. P. e18634.
9. Kumar S., Suleski M., Craig J.M., Kasprovicz A.E., Sandeferford M., Li M., Stecher G., Hedges S.B. // *Mol. Biol.* 2022. V. 39. № 8. P. 1–6.
10. Law M., Shaw D.R. // *Methods Mol. Biol.* 2018. V. 1757. P. 141–161.
11. Gurumurthy C.B., Kent Lloyd K.C. // *DMM Disease Models and Mechanisms.* 2019. V. 12. № 1. P. dmm029462
12. Amberger J.S., Bocchini C.A., Scott A.F., Hamosh A. // *Nucl. Acids Res.* 2019. V. 47. № D1. P. D1038–D1043.
13. Hughes B.G., Hekimi S. // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 10. P. e26116.
14. Larsson N.G., Wang J., Wilhelmsson H., Oldfors A., Rustin P., Lewandoski M., Barsh G.S., Clayton D.A. // *Nat. Genet.* 1998. V. 18. № 3. P. 231–236.
15. Zurita Rendón O., Silva Neiva L., Sasarman F., Shoubridge E.A. // *Hum. Mol. Genet.* 2014. V. 23. № 19. P. 5159–5170.
16. Taylor M.R., Hurler J.B., van Epps H.A., Brockerhoff S.E. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. № 13. P. 4584–4589.
17. Nenni M.J., Fisher M.E., James-Zorn C., Pells T.J., Ponferada V., Chu S., Fortriede J.D., Burns K.A., Wang Y., Lotay V.S., et al. // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. № 26. P. 154.
18. Naert T., Vleminckx K. // *Drug. Discov. Today Technol. England.* 2018. V. 28. P. 41–52.
19. Menegola E., Battistoni M., Metruccio F., Di Renzo F. // *Curr. Opin. Toxicol.* 2023. V. 34. P. 100387.
20. Zeng S.L., Sudlow L.C., Berezin M.Y. // *Expert. Opin. Drug Discov.* 2020. V. 15. № 1. P. 39–52.
21. Langova V., Vales K., Horka P., Horacek J. // *Front. Psychiatry.* 2020. V. 11. P. 1–22.
22. Ruzzenente B., Rötig A., Metodiev M.D. // *Hum. Mol. Genet.* 2016. V. 25. № R2. P. R115–R122.
23. Wallace D.C. // *Am. J. Med. Genet.* 2001. V. 106. № 1. P. 71–93.
24. Ishikawa K., Nakada K. // *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2021. V. 1865. № 3. P. 129835.
25. Quadalti C., Brunetti D., Lagutina I., Duchi R., Perota A., Lazzari G., Cerutti R., Di Meo I., Johnson M., Bottani E., et al. // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018. V. 1864. № 6 Pt A. P. 2131–2142.
26. Steele S.L., Prykhozhiy S.V., Berman J.N. // *Transl. Res.* 2014. V. 163. № 2. P. 79–98.
27. Maglioni S., Ventura N. // *Mitochondrion.* 2016. V. 30. P. 117–125.
28. Sen A., Cox R.T. // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2017. V. 121. P. 1–27.
29. Baile M.G., Claypool S.M. // *Front. Biosci.* 2013. V. 18. № 1. P. 241–278.
30. Garrido-Maraver J., Cordero M.D., Moñino I.D., Pereira-Arenas S., Lechuga-Vieco A.V., Cotán D., De la Mata M., Oropesa-Ávila M., De Miguel M., Bautista Lorite J., et al. // *Br. J. Pharmacol.* 2012. V. 167. № 6. P. 1311–1328.
31. Sinsheimer A., Mohsen A.-W., Bloom K., Karunanidhi A., Bharathi S., Wu Y.L., Schiff M., Wang Y., Goetzman E.S., Ghaloul-Gonzalez L., et al. // *Mol. Genet. Metab.* 2021. V. 134. № 1–2. P. 156–163.
32. Dickinson M.E., Flenniken A.M., Ji X., Teboul L., Wong M.D., White J.K., Meehan T.F., Weninger W.J., Westerberg H., Adissu H., et al. // *Nature.* 2016. V. 537. № 7621. P. 508–514.
33. Kruse S.E., Watt W.C., Marcinek D.J., Kapur R.P., Schenkman K.A., Palmiter R.D. // *Cell Metab.* 2008. V. 7. № 4. P. 312–320.
34. Leong D.W., Komen J.C., Hewitt C.A., Arnaud E., McKenzie M., Phipson B., Bahlo M., Laskowski A., Kinkel S.A., Davey G.M., et al. // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 24. P. 20652–20663.
35. van de Wal M.A.E., Adjobo-Hermans M.J.W., Keijzer J., Schirris T.J.J., Homberg J.R., Wieckowski M.R., Grefte S., van Schothorst E.M., van Karnebeek C., Quintana A., et al. // *Brain.* 2022. V. 145. № 1. P. 45–63.
36. Quintana A., Zanella S., Koch H., Kruse S.E., Lee D., Ramirez J.M., Palmiter R.D. // *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122. № 7. P. 2359–2368.
37. Sterky F.H., Hoffman A.F., Milenkovic D., Bao B., Paganelli A., Edgar D., Wibom R., Lupica C.R., Olson L., Larsson N.-G. // *Hum. Mol. Genet.* 2012. V. 21. № 5. P. 1078–1089.
38. Karamanlidis G., Lee C.F., Garcia-Menendez L., Kolwicz S.C., Suthammarak W., Gong G., Sedensky M.M., Morgan P.G., Wang W., Tian R. // *Cell Metab.* 2013. V. 18. № 2. P. 239–250.
39. Ingraham C.A., Burwell L.S., Skalska J., Brookes P.S., Howell R.L., Sheu S.S., Pinkert C.A. // *Mitochondrion.* 2009. V. 9. № 3. P. 204–210.
40. Ke B.X., Pepe S., Grubb D.R., Komen J.C., Laskowski A., Rodda F.A., Hardman B.M., Pitt J.J., Ryan M.T., Lazarou M., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. V. 109. № 16. P. 6165–6170.
41. Forbes J.M., Ke B.X., Nguyen T.V., Henstridge D.C., Penfold S.A., Laskowski A., Sourris K.C., Groschner L.N., Cooper M.E., Thorburn D.R., et al. // *Antioxid. Redox Signal.* 2013. V. 19. № 4. P. 331–343.
42. Grad L.I., Lemire B.D. // *Hum. Mol. Genet.* 2004. V. 13. № 3. P. 303–314.
43. Qi X., Lewin A.S., Sun L., Hauswirth W.W., Guy J. // *Ann. Neurol. United States.* 2004. V. 56. № 2. P. 182–191.
44. Huang G., Lu H., Hao A., Ng D.C.H., Ponniah S., Guo K., Lufei C., Zeng Q., Cao X. // *Mol. Cell. Biol.* 2004. V. 24. № 19. P. 8447–8456.
45. Kohda M., Tokuzawa Y., Kishita Y., Nyuzuki H., Moriyama Y., Mizuno Y., Hirata T., Yatsuka Y., Yamashita-Sugahara Y., Nakachi Y., et al. // *PLoS Genet.* 2016. V. 12. № 1. P. e1005679.
46. Arsenijevic D., Onuma H., Pecqueur C., Raimbault S., Manning B.S., Miroux B., Couplan E., Alves-Guerra M.C., Goubern M., Surwit R., et al. // *Nat. Genet.* 2000. V. 26. № 4. P. 435–439.
47. Zhang C.Y., Baffy G., Perret P., Krauss S., Peroni O., Grujic

- D., Hagen T., Vidal-Puig A.J., Boss O., Kim Y.B., et al. // *Cell*. 2001. V. 105. № 6. P. 745–755.
48. Conti B., Sanchez-Alavez M., Winsky-Sommerer R., Morale M.C., Lucero J., Brownell S., Fabre V., Huitron-Resendiz S., Henriksen S., Zorrilla E.P., et al. // *Science*. 2006. V. 314. № 5800. P. 825–828.
49. Enerbäck S., Jacobsson A., Simpson E.M., Guerra C., Yamashita H., Harper M.E., Kozak L.P. // *Nature*. 1997. V. 387. № 6628. P. 90–94.
50. Vidal-Puig A.J., Grujic D., Zhang C.Y., Hagen T., Boss O., Ido Y., Szczepanik A., Wade J., Mootha V., Cortright R., et al. // *J. Biol. Chem*. 2000. V. 275. № 21. P. 16258–16266.
51. Johnson M.T., Mahmood S., Hyatt S.L., Yang H.S., Soloway P.D., Hanson R.W., Patel M.S. // *Mol. Genet. Metab*. 2001. V. 74. № 3. P. 293–302.
52. Peng M., Falk M.J., Haase V.H., King R., Polyak E., Selak M., Yudkoff M., Hancock W.W., Meade R., Saiki R., et al. // *PLoS Genet*. 2008. V. 4. № 4. P. e1000061.
53. Quinzii C.M., Garone C., Emmanuele V., Tadesse S., Krishna S., Dorado B., Hirano M. // *FASEB J*. 2013. V. 27. № 2. P. 612–621.
54. García-Corzo L., Luna-Sánchez M., Doerrier C., García J.A., Guarás A., Acín-Pérez R., Bullejos-Peregrín J., López A., Escames G., Enríquez J.A., et al. // *Hum. Mol. Genet*. 2013. V. 22. № 6. P. 1233–1248.
55. Li K., Li Y., Shelton J.M., Richardson J.A., Spencer E., Chen Z.J., Wang X., Williams R.S. // *Cell*. 2000. V. 101. № 4. P. 389–399.
56. Hao Z., Duncan G.S., Chang C.C., Elia A., Fang M., Wakeham A., Okada H., Calzascia T., Jang Y., You-Ten A., et al. // *Cell*. 2005. V. 121. № 4. P. 579–591.
57. Piruat J.I., Pintado C.O., Ortega-Sáenz P., Roche M., López-Barneo J. // *Mol. Cell Biol*. 2004. V. 24. № 24. P. 10933–10940.
58. Bayley J.P., van Minderhout I., Hogendoorn P.C.W., Cornelisse C.J., van der Wal A., Prins F.A., Teppema L., Dahan A., Devilee P., Taschner P.E.M. // *PLoS One*. 2009. V. 4. № 11. P. 1–7.
59. Levéen P., Kotarsky H., Mörgelin M., Karikoski R., Elmér E., Fellman V. // *Hepatology*. 2011. V. 53. № 2. P. 437–447.
60. Diaz F., Garcia S., Padgett K.R., Moraes C.T. // *Hum. Mol. Genet*. 2012. V. 21. № 23. P. 5066–5077.
61. Weinberg S.E., Singer B.D., Steinert E.M., Martinez C.A., Mehta M.M., Martínez-Reyes I., Gao P., Helmin K.A., Abdala-Valencia H., Sena L.A., et al. // *Nature*. 2019. V. 565. № 7740. P. 495–499.
62. Hüttemann M., Lee I., Gao X., Pecina P., Pecinova A., Liu J., Aras S., Sommer N., Sanderson T.H., Tost M., et al. // *FASEB J*. 2012. V. 26. № 9. P. 3916–3930.
63. Quintens R., Singh S., Lemaire K., De Bock K., Granvik M., Schraenen A., Vroegrijk I.O.C.M., Costa V., van Noten P., Lambrechts D., et al. // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 2. P. e56719.
64. Diaz F., Thomas C.K., Garcia S., Hernandez D., Moraes C.T. // *Hum. Mol. Genet*. 2005. V. 14. № 18. P. 2737–2748.
65. Fukui H., Diaz F., Garcia S., Moraes C.T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. № 35. P. 14163–14168.
66. Diaz F., Garcia S., Hernandez D., Regev A., Rebelo A., Oca-Cossio J., Moraes C.T. // *Gut*. 2008. V. 57. № 2. P. 232–242.
67. Fünfschilling U., Supplie L.M., Mahad D., Boretius S., Saab A.S., Edgar J., Brinkmann B.G., Kassmann C.M., Tzvetanova I.D., Möbius W., et al. // *Nature*. 2012. V. 485. № 7399. P. 517–521.
68. Agostino A., Invernizzi F., Tiveron C., Fagiolari G., Prella A., Lamantea E., Giavazzi A., Battaglia G., Tatangelo L., Tiranti V., et al. // *Hum. Mol. Genet*. 2003. V. 12. № 4. P. 399–413.
69. Dell’Agnello C., Leo S., Agostino A., Szabadkai G., Tiveron C.C., Zulian A.A., Prella A., Roubertoux P., Rizzuto R., Zeviani M. // *Hum. Mol. Genet*. 2007. V. 16. № 4. P. 431–444.
70. Yang H., Brosel S., Acin-Perez R., Slavkovich V., Nishino I., Khan R., Goldberg I.J., Graziano J., Manfredi G., Schon E.A. // *Hum. Mol. Genet*. 2009. V. 19. № 1. P. 170–180.
71. Viscomi C., Bottani E., Civileto G., Cerutti R., Moggio M., Fagiolari G., Schon E.A., Lamperti C., Zeviani M. // *Cell. Metab*. 2011. V. 14. № 1. P. 80–90.
72. Vrbacký M., Kovalčíková J., Chawengsaksophak K., Beck I.M., Mráček T., Nůsková H., Sedmera D., Papoušek F., Kolář F., Sobol M., et al. // *Hum. Mol. Genet*. 2016. V. 25. № 21. P. 4674–4685.
73. Marković A., Tauchmannová K., Šimáková M., Mlejnek P., Kaplanová V., Pecina P., Pecinová A., Papoušek F., Liška F., Šilhavý J., et al. // *Biomedicines*. 2022. V. 10. № 2. P. 276.
74. Haraguchi M., Tsujimoto H., Fukushima M., Higuchi I., Kuribayashi H., Utsumi H., Nakayama A., Hashizume Y., Hirato J., Yoshida H., et al. // *Mol. Cell. Biol*. 2002. V. 22. № 14. P. 5212–5221.
75. López L.C., Akman H.O., García-Cazorla Á., Dorado B., Martí R., Nishino I., Tadesse S., Pizzorno G., Shungu D., Bonilla E., et al. // *Hum. Mol. Genet*. 2009. V. 18. № 4. P. 714–722.
76. Graham B.H., Waymire K.G., Cottrell B., Trounce I.A., MacGregor G.R., Wallace D.C. // *Nat. Genet*. 1997. V. 16. № 3. P. 226–234.
77. Esposito L.A., Melov S., Panov A., Cottrell B.A., Wallace D.C. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. V. 96. № 9. P. 4820–4825.
78. Brower J.V., Rodic N., Seki T., Jorgensen M., Fliess N., Yachnis A.T., McCarrey J.R., Oh S.P., Terada N. // *J. Biol. Chem*. 2007. V. 282. № 40. P. 29658–29666.
79. Kokoszka J.E., Waymire K.G., Levy S.E., Sligh J.E., Cai J., Jones D.P., MacGregor G.R., Wallace D.C. // *Nature*. 2004. V. 427. № 6973. P. 461–465.
80. Tynnismaa H., Sembongi H., Bokori-Brown M., Granycome C., Ashley N., Poulton J., Jalanko A., Spelbrink J.N., Holt I.J., Suomalainen A. // *Hum. Mol. Genet*. 2004. V. 13. № 24. P. 3219–3227.
81. Tynnismaa H., Mjosund K.P., Wanrooij S., Lappalainen I., Ylikallio E., Jalanko A., Spelbrink J.N., Paetau A., Suomalainen A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. № 49. P. 17687–17692.
82. Tynnismaa H., Carroll C.J., Raimundo N., Ahola-Erkkilä S., Wenz T., Ruhanen H., Guse K., Hemminki A., Peltola-Mjosund K.E., Tulkki V., et al. // *Hum. Mol. Genet*. 2010. V. 19. № 20. P. 3948–3958.
83. Trifunovic A., Wredenberg A., Falkenberg M., Spelbrink J.N., Rovio A.T., Bruder C.E., Bohlooly-Y M., Gidlöf S., Oldfors A., Wibom R., et al. // *Nature*. 2004. V. 429. № 6990. P. 417–423.
84. Kujoth C.C., Hiona A., Pugh T.D., Someya S., Panzer K., Wohlgemuth S.E., Hofer T., Seo A.Y., Sullivan R., Jobling W.A., et al. // *Science*. 2005. V. 309. № 5733. P. 481–484.
85. Miller R.A. // *Science*. 2005. V. 310. № 5747. P. 441–443.
86. Hance N., Ekstrand M.L., Trifunovic A. // *Hum. Mol. Genet*. 2005. V. 14. № 13. P. 1775–1783.
87. Vermulst M., Wanagat J., Kujoth G.C., Bielas J.H., Rabino-vitch P.S., Prolla T.A., Loeb L.A. // *Nat. Genet*. 2008. V. 40. № 4. P. 392–394.
88. Ross J.M., Stewart J.B., Hagström E., Brené S., Mourier A., Coppotelli G., Freyer C., Lagouge M., Hoffer B.J., Olson L., et al. // *Nature*. 2013. V. 501. № 7467. P. 412–415.
89. Akman H.O., Dorado B., López L.C., García-Cazorla Á., Vilá

- M.R., Tanabe L.M., Dauer W.T., Bonilla E., Tanji K., Hirano M. // *Hum. Mol. Genet.* 2008. V. 17. № 16. P. 2433–2440.
90. Bartesaghi S., Betts-Henderson J., Cain K., Dinsdale D., Zhou X., Karlsson A., Salomoni P., Nicotera P. // *Hum. Mol. Genet.* 2010. V. 19. № 9. P. 1669–1677.
91. Zhou X., Curbo S., Zhao Q., Krishnan S., Kuiper R., Karlsson A. // *Hum. Mol. Genet.* 2019. V. 28. № 17. P. 2874–2884.
92. Viscomi C., Spinazzola A., Maggioni M., Fernandez-Vizarra E., Massa V., Pagano C., Vettor R., Mora M., Zeviani M. // *Hum. Mol. Genet.* 2009. V. 18. № 1. P. 12–26.
93. Wang J., Wilhelmsson H., Graff C., Li H., Oldfors A., Rustin P., Brüning J.C., Kahn C.R., Clayton D.A., Barsh G.S., et al. // *Nat. Genet.* 1999. V. 21. № 1. P. 133–137.
94. Wredenberg A., Wibom R., Wilhelmsson H., Graff C., Wiener H.H., Burden S.J., Oldfors A., Westerblad H., Larsson N.G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. № 23. P. 15066–15071.
95. Aydin J., Andersson D.C., Hänninen S.L., Wredenberg A., Tavi P., Park C.B., Nils-Göran L., Bruton J.D., Westerblad H. // *Hum. Mol. Genet.* 2009. V. 18. № 2. P. 278–288.
96. Ekstrand M.I., Terzioglu M., Galter D., Zhu S., Hofstetter C., Lindqvist E., Thams S., Bergstrand A., Hansson F.S., Trifunovic A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. № 4. P. 1325–1330.
97. Desdín-Micó G., Soto-Herederó G., Aranda J.F., Oller J., Carrasco E., Gabandé-Rodríguez E., Blanco E.M., Alfranca A., Cussó L., Desco M., et al. // *Science.* 2020. V. 368. № 6497. P. 1371–1376.
98. Silva J.P., Köhler M., Graff C., Oldfors A., Magnuson M.A., Berggren P.O., Larsson N.G. // *Nat. Genet.* 2000. V. 26. № 3. P. 336–340.
99. Sörensen L., Ekstrand M., Silva J.P., Lindqvist E., Xu B., Rustin P., Olson L., Larsson N.G. // *J. Neurosci.* 2001. V. 21. № 20. P. 8082–8090.
100. Ekstrand M.I., Falkenberg M., Rantanen A., Park C.B., Gaspari M., Hultenby K., Rustin P., Gustafsson C.M., Larsson N.G. // *Hum. Mol. Genet.* 2004. V. 13. № 9. P. 935–944.
101. Pondarré C., Antiochos B.B., Campagna D.R., Clarke S.L., Greer E.L., Deck K.M., McDonald A., Han A.-P., Medlock A., Kutok J.L., et al. // *Hum. Mol. Genet.* 2006. V. 15. № 6. P. 953–964.
102. Cossée M., Puccio H., Gansmuller A., Koutnikova H., Dierich A., LeMeur M., Fischbeck K., Dollé P., Koenig M. // *Hum. Mol. Genet.* 2000. V. 9. № 8. P. 1219–1226.
103. Puccio H., Simon D., Cossée M., Criqui-Filipe P., Tiziano F., Melki J., Hindelang C., Matyas R., Rustin P., Koenig M. // *Nat. Genet.* 2001. V. 27. № 2. P. 181–186.
104. Seznec H., Simon D., Monassier L., Criqui-Filipe P., Gansmuller A., Rustin P., Koenig M., Puccio H. // *Hum. Mol. Genet.* 2004. V. 13. № 10. P. 1017–1024.
105. Thierbach R., Schulz T.J., Isken F., Voigt A., Mietzner B., Drewes G., von Kleist-Retzow J.-C., Wiesner R.J., Magnuson M.A., Puccio H., et al. // *Hum. Mol. Genet.* 2005. V. 14. № 24. P. 3857–3864.
106. Miranda C.J., Santos M.M., Ohshima K., Smith J., Li L., Bunting M., Cossée M., Koenig M., Sequeiros J., Kaplan J., et al. // *FEBS Lett.* 2002. V. 512. № 1–3. P. 291–297.
107. Clark R.M., De Biase I., Malykhina A.P., Al-Mahdawi S., Pook M., Bidichandani S.I. // *Hum. Genet.* 2007. V. 120. № 5. P. 633–640.
108. Coppola G., Marmolino D., Lu D., Wang Q., Cnop M., Rai M., Acquaviva F., Coccozza S., Pandolfo M., Geschwind D.H. // *Hum. Mol. Genet.* 2009. V. 18. № 13. P. 2452–2461.
109. Anderson P.R., Kirby K., Hilliker A.J., Phillips J.P. // *Hum. Mol. Genet.* 2005. V. 14. № 22. P. 3397–3405.
110. Anderson P.R., Kirby K., Orr W.C., Hilliker A.J., Phillips J.P. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. № 2. P. 611–616.
111. Swarup V., Julien J.-P. // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* 2011. V. 35. № 2. P. 363–369.
112. Kreilau F., Guerra S., Masanetz R., Menne V., Yerbury J., Karl T. // *Genes Brain Behav.* 2020. V. 19. № 2. P. 1–14.
113. Riboldi G., Nizzardo M., Simone C., Falcone M., Bresolin N., Comi G.P., Corti S. // *Prog. Neurobiol.* 2011. V. 95. № 2. P. 133–148.
114. Elchuri S., Oberley T.D., Qi W., Eisenstein R.S., Roberts L.J., van Remmen H., Epstein C.J., Huang T.T. // *Oncogene.* 2005. V. 24. № 3. P. 367–380.
115. Hashizume K., Hirasawa M., Imamura Y., Noda S., Shimizu T., Shinoda K., Kurihara T., Noda K., Ozawa Y., Ishida S., et al. // *Am. J. Pathol.* 2008. V. 172. № 5. P. 1325–1331.
116. Lebovitz R.M., Zhang H., Vogel H., Cartwright J., Dionne L., Lu N., Huang S., Matzuk M.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. V. 93. № 18. P. 9782–9787.
117. Li Y., Huang T.T., Carlson E.J., Melov S., Ursell P.C., Olson J.L., Noble L.J., Yoshimura M.P., Berger C., Chan P.H., et al. // *Nat. Genet.* 1995. V. 11. № 4. P. 376–381.
118. Melov S., Coskun P., Patel M., Tuinstra R., Cottrell B., Jun A.S., Zastawny T.H., Dizdaroglu M., Goodman S.I., Huang T.T., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. № 3. P. 846–851.
119. Kokoszka J.E., Coskun P., Esposito L.A., Wallace D.C. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. № 5. P. 2278–2283.
120. Esposito L.A., Kokoszka J.E., Waymire K.G., Cottrell B., MacGregor G.R., Wallace D.C. // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. V. 28. № 5. P. 754–766.
121. Reddy V.N., Giblin F.J., Lin L.R., Dang L., Unakar N.J., Musch D.C., Boyle D.L., Takemoto L.J., Ho Y.S., Knoernschild T., et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. V. 42. № 13. P. 3247–3255.
122. De Haan J.B., Bladier C., Griffiths P., Kelner M., O’Shea R.D., Cheung N.S., Bronson R.T., Silvestro M.J., Wild S., Zheng S.S., et al. // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. № 35. P. 22528–22536.
123. Shiomi T., Tsutsui H., Matsusaka H., Murakami K., Hayashidani S., Ikeuchi M., Wen J., Kubota T., Utsumi H., Takeshita A. // *Circulation.* 2004. V. 109. № 4. P. 544–549.
124. Chen H., Detmer S.A., Ewald A.J., Griffin E.E., Fraser S.E., Chan D.C. // *J. Cell Biol.* 2003. V. 160. № 2. P. 189–200.
125. Chen H., McCaffery J.M., Chan D.C. // *Cell.* 2007. V. 130. № 3. P. 548–562.
126. Detmer S.A., Velde C. Vande, Cleveland D.W., Chan D.C. // *Hum. Mol. Genet.* 2008. V. 17. № 3. P. 367–375.
127. Alavi M.V., Bette S., Schimpf S., Schuettauf F., Schraermeyer U., Wehrl H.F., Ruttiger L., Beck S.C., Tonagel F., Pichler B.J., et al. // *Brain.* 2007. V. 130. № 4. P. 1029–1042.
128. Davies V.J., Hollins A.J., Piechota M.J., Yip W., Davies J.R., White K.E., Nicols P.P., Boulton M.E., Votruba M. // *Hum. Mol. Genet.* 2007. V. 16. № 11. P. 1307–1318.
129. Ishihara N., Nomura M., Jofuku A., Kato H., Suzuki S.O., Masuda K., Otera H., Nakanishi Y., Nonaka I., Goto Y.I., et al. // *Nat. Cell Biol.* 2009. V. 11. № 8. P. 958–966.
130. Gerber S., Charif M., Chevrollier A., Chaumette T., Angebault C., Kane M.S., Paris A., Alban J., Quiles M., Delettre C., et al. // *Brain.* 2017. V. 140. № 10. P. 2586–2596.
131. Oishi K., Hofmann S., Diaz G.A., Brown T., Manwani D., Ng L., Young R., Vlassara H., Ioannou Y.A., Forrester D., et al. // *Hum. Mol. Genet.* 2002. V. 11. № 23. P. 2951–2960.
132. Liberman M.C., Tartaglino E., Fleming J.C., Neufeld E.J. // *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 2006. V. 7. № 3. P. 211–217.