

Сибирский государственный медицинский университет  
К Кафедра биохимии и молекулярной биологии

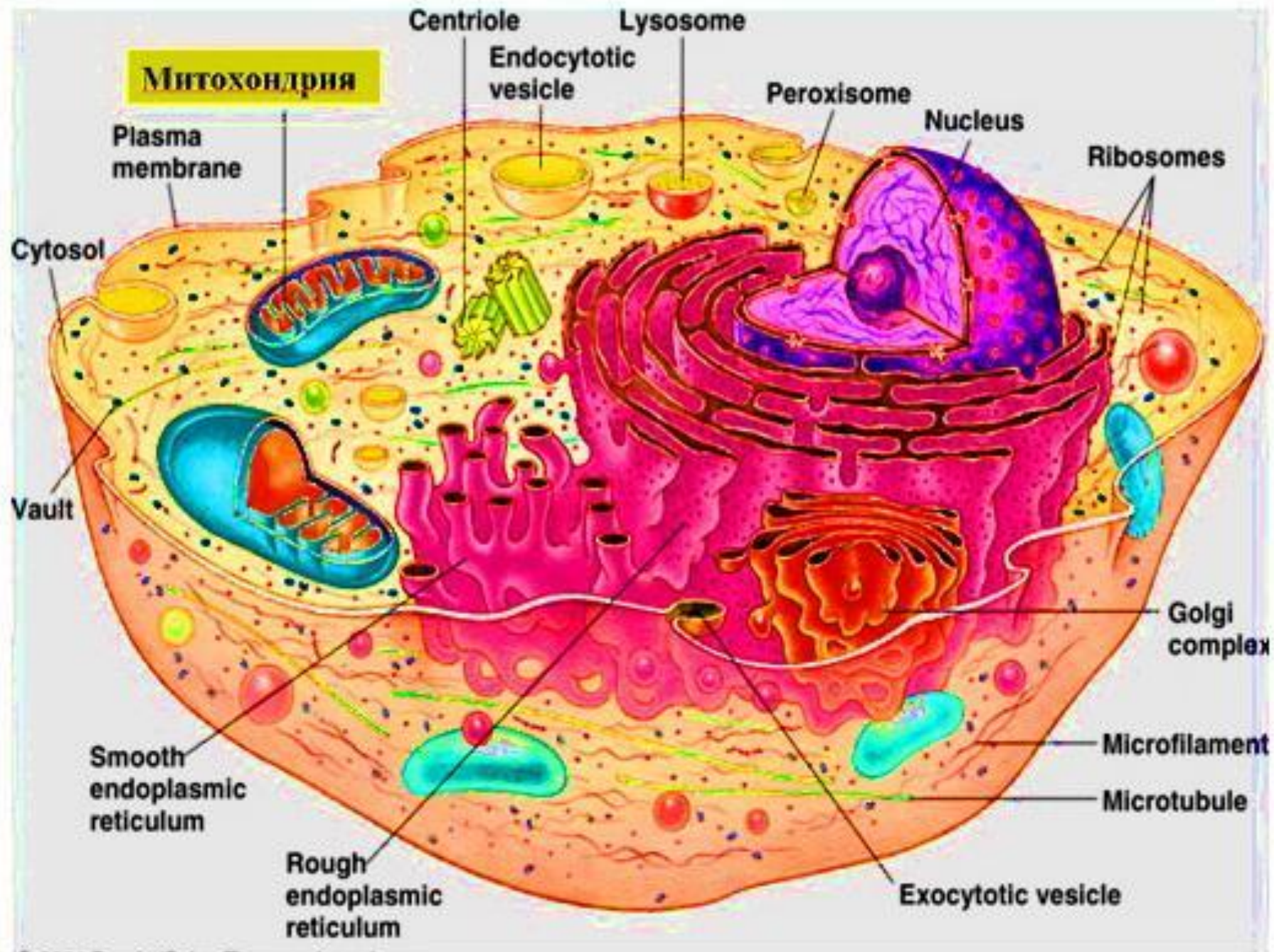
# **МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ**

**или**

**опять во всем виноваты женщины ?**

профессор

Владимир Ю.. СЕРЕБРОВ





# Немного истории

**1949 год В.Ephrussi с соавторами открывает "цитоплазматическую" наследованную "малую" мутацию у дрожжей (факультативные организмы), означающее существование внеядерных генетических элементов в митохондриях этих клеток**

**1958 год - J.R.McLean с соавторами обнаружил, что митохондрии могут синтезировать белок**

# Немного истории

**1962 год - R.Luft с сотрудниками  
впервые описал первую болезнь человека,  
причиной которой были  
дефекты митохондриальных функций**

**1963 год - M.M.Nass и S.Nass, группа G.Schatz  
доложила о присутствии ДНК в митохондриях**

**1981 год - S.Anderson с соавторами  
публикует полную последовательность  
митохондриального генома человека**

# ЭНДОСИМБИОНТЫ

**митохондрии и хлоропласты  
(с ними связан процесс  
трансдукции энергии внутрь клетки)**

**являются прямыми потомками  
свободноживущих бактерий –  
организмов которые выбрали  
ядерные клетки в качестве места обитания  
и были удачно в них интегрированы в ходе  
эволюции**

# ЭНДОСИМБИОНТЫ

**принесли в клетку бактериальный геном,  
остатки которого продолжают  
существовать сегодня в виде  
МИОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК (мхДНК) и  
ХЛОРОПЛАСТНОЙ ДНК (хпДНК).  
в фотосинтезирующих эукариотах**

# ЭНДОСИМБИОТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

**была выдвинута 100 лет назад -  
однако факты, подтверждающие эту  
теорию были получены лишь в два  
последних десятилетия**

**1960 год митохондрии и хлоропласты  
содержат СОБСТВЕННУЮ ГЕНЕТИЧЕСКУЮ  
ИНФОРМАЦИЮ.**



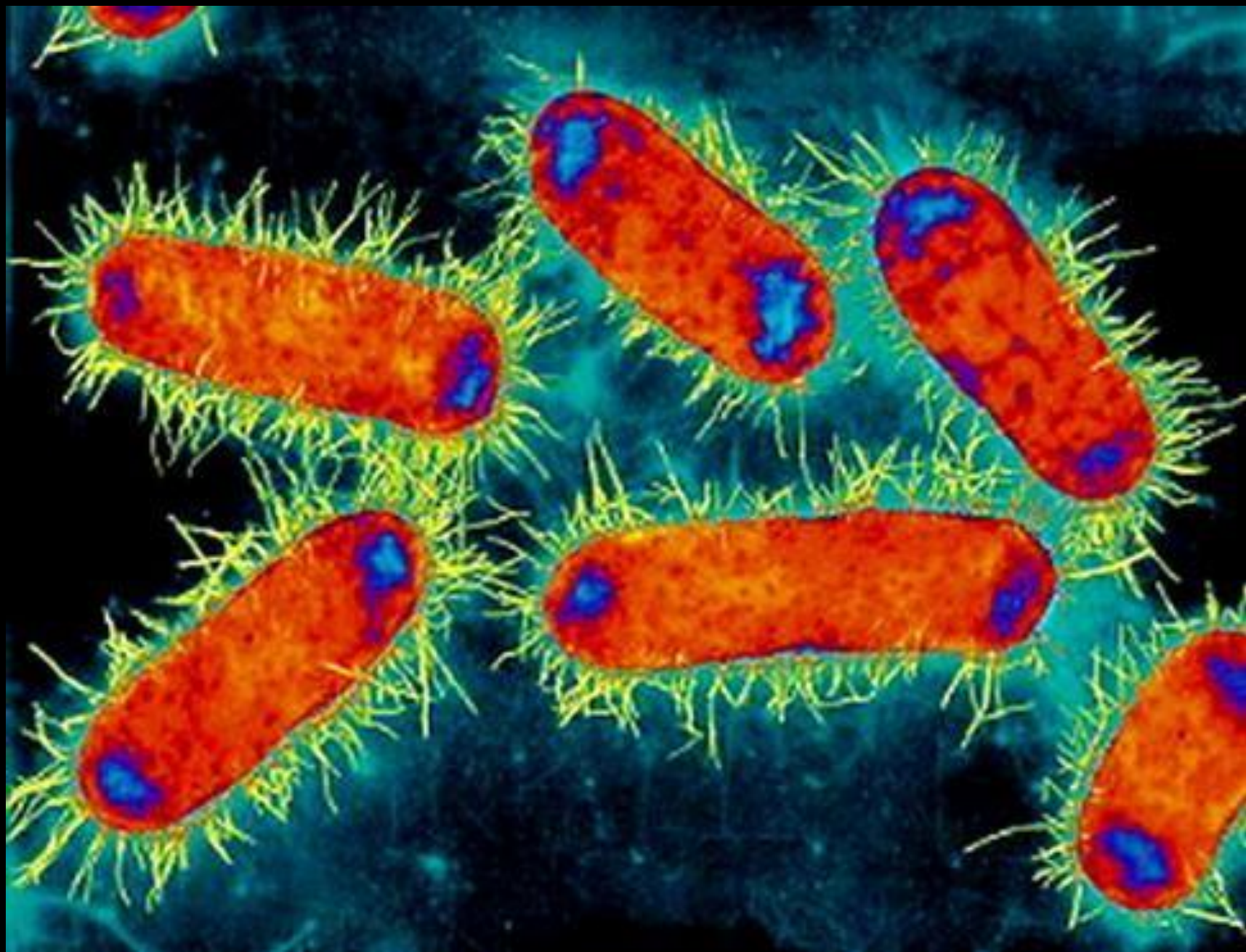
# Происхождение органелл клетки

**Определение происхождения органелл  
осуществляют по рРНК**

Сравнение гомологичных последовательностей  
рРНК хлоропластов и митохондрий  
и эукариотической клетки  
использовано для построения  
филогенетического дерева, которое показывает  
эволюционные взаимоотношения.

Предполагается деление  
всего биологического царства на три крупных сферы:

***Archae* (архобактерии),  
*Bacteria* (эубактерии)  
*Eucarya* (эукариоты).**



# Происхождение органелл клетки

**Определение происхождения органелл  
осуществляют по рРНК**

Сравнение гомологичных последовательностей  
рРНК хлоропластов и митохондрий  
и эукариотической клетки  
использовано для построения  
филогенетического дерева, которое показывает  
эволюционные взаимоотношения.

Предполагается деление  
всего биологического царства на три крупных сферы:

**Archae** (архобактерии),

**Bacteria** (эубактерии)

**Eucarya** (эукариоты).

# Происхождение органелл клетки

Гены рРНК расположены среди нескольких генов, встречающихся как в мхДНК, хпДНК, так и в ядерной ДНК

Когда последовательности нуклеотидов рРНК органелл сравнили с рРНК филогенетических деревьев – оказалось, что они попадают на территорию

## **Bacteria**

таким образом они происходят из родословной **отличной от** тех, которые **гомологичны ядерной рРНК**

# Происхождение органелл клетки

Хлоропласты и митохондрии пришли из совершенно различных групп эубактерий:

класс **ХЛОРОПЛАСТОВ**

из группы сине-зелёных водорослей  
(цианобактерий)

класс **МИТОХОНДРИИ**

из группы несерных пурпурных бактерий  
(альфа-протеобактерии)

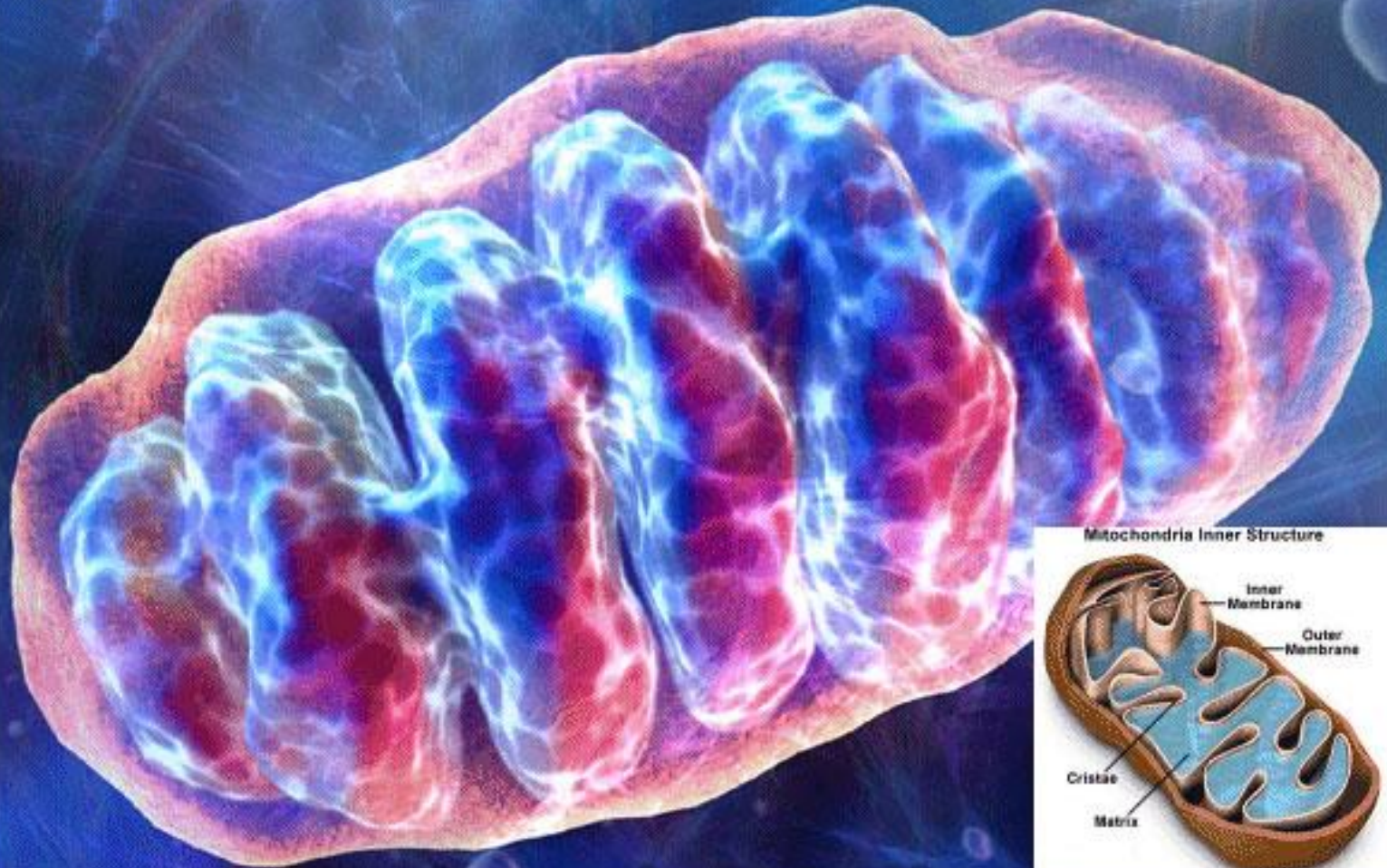
# Строение митохондрий

## Общий вид органеллы



# Строение митохондрий

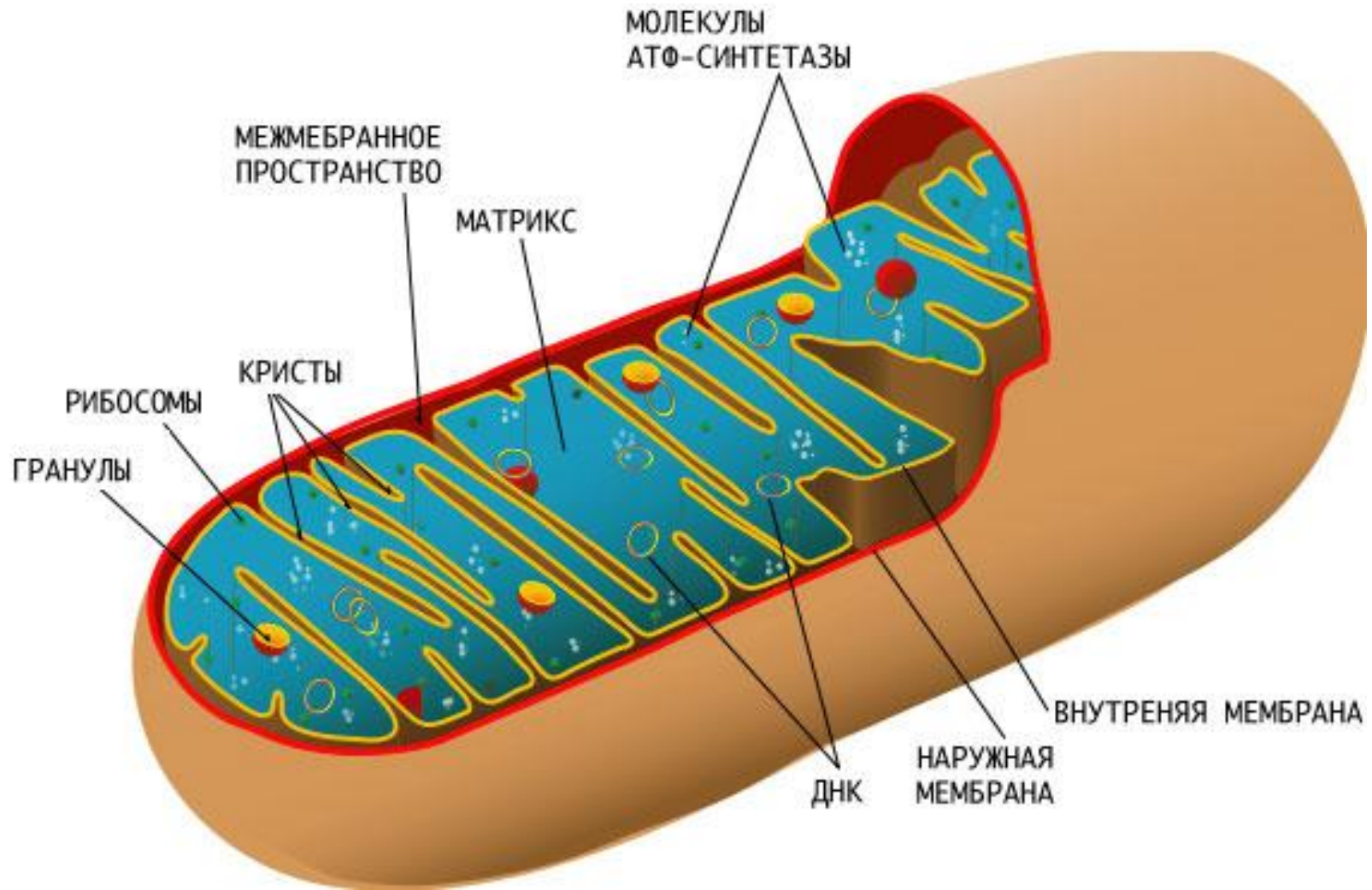
mitochondria



<http://www.microscopy.fsu.edu/cells/animals/mitochondria.html>

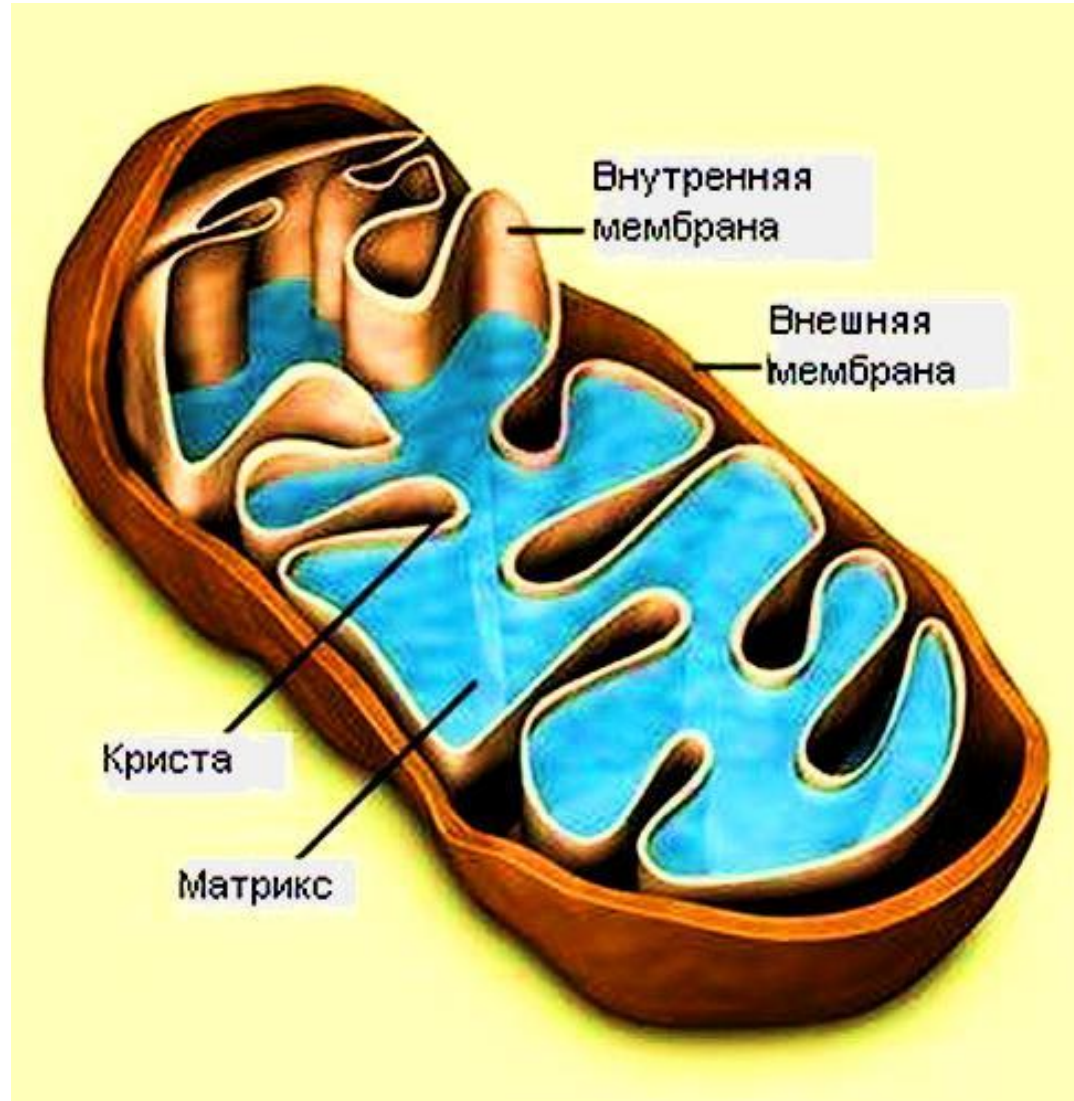
<http://www.hybridmedicalanimation.com/pages/chloroplast.html>

# Строение митохондрий





# Строение митохондрий



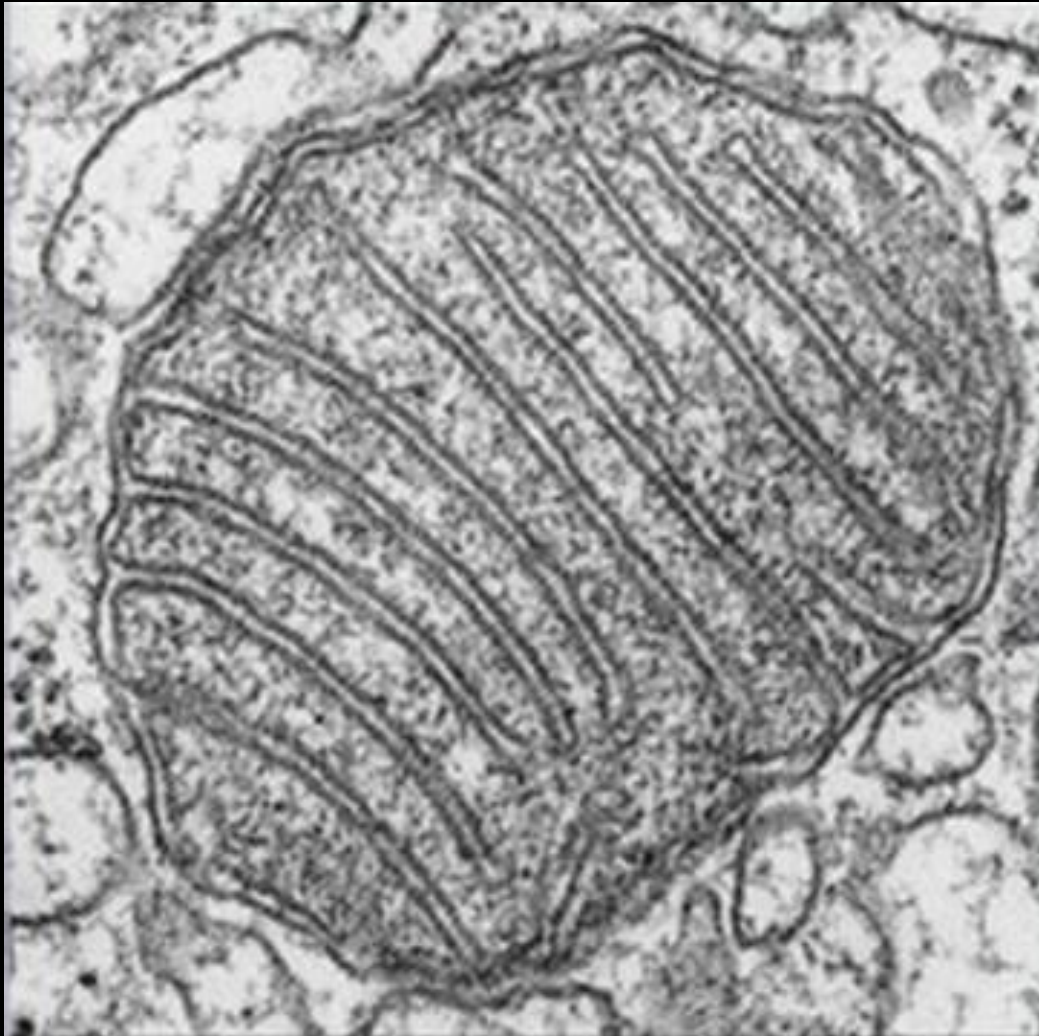
# Строение митохондрий

## Электронное фото



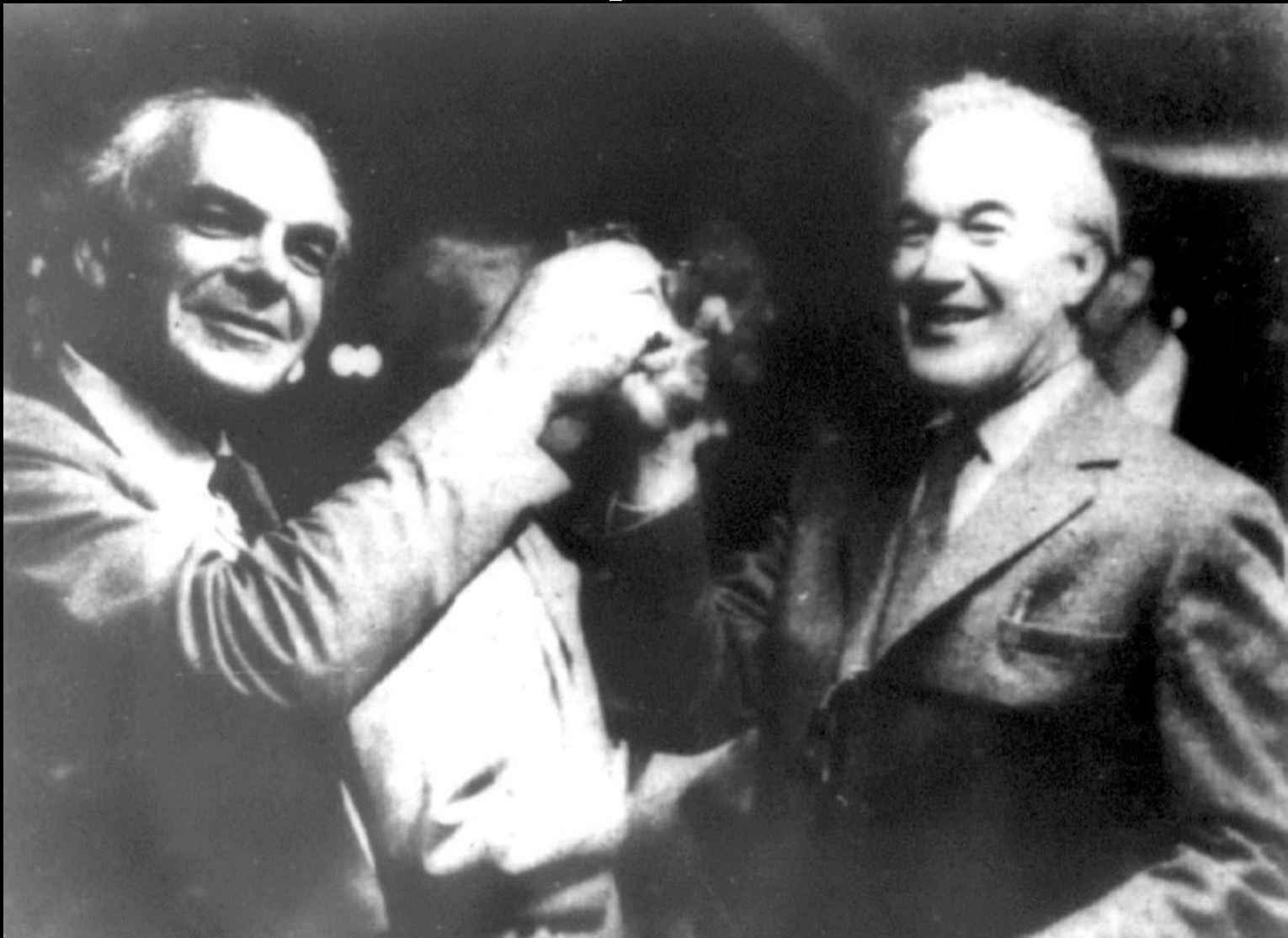
# Строение митохондрий

## Электронная фотография



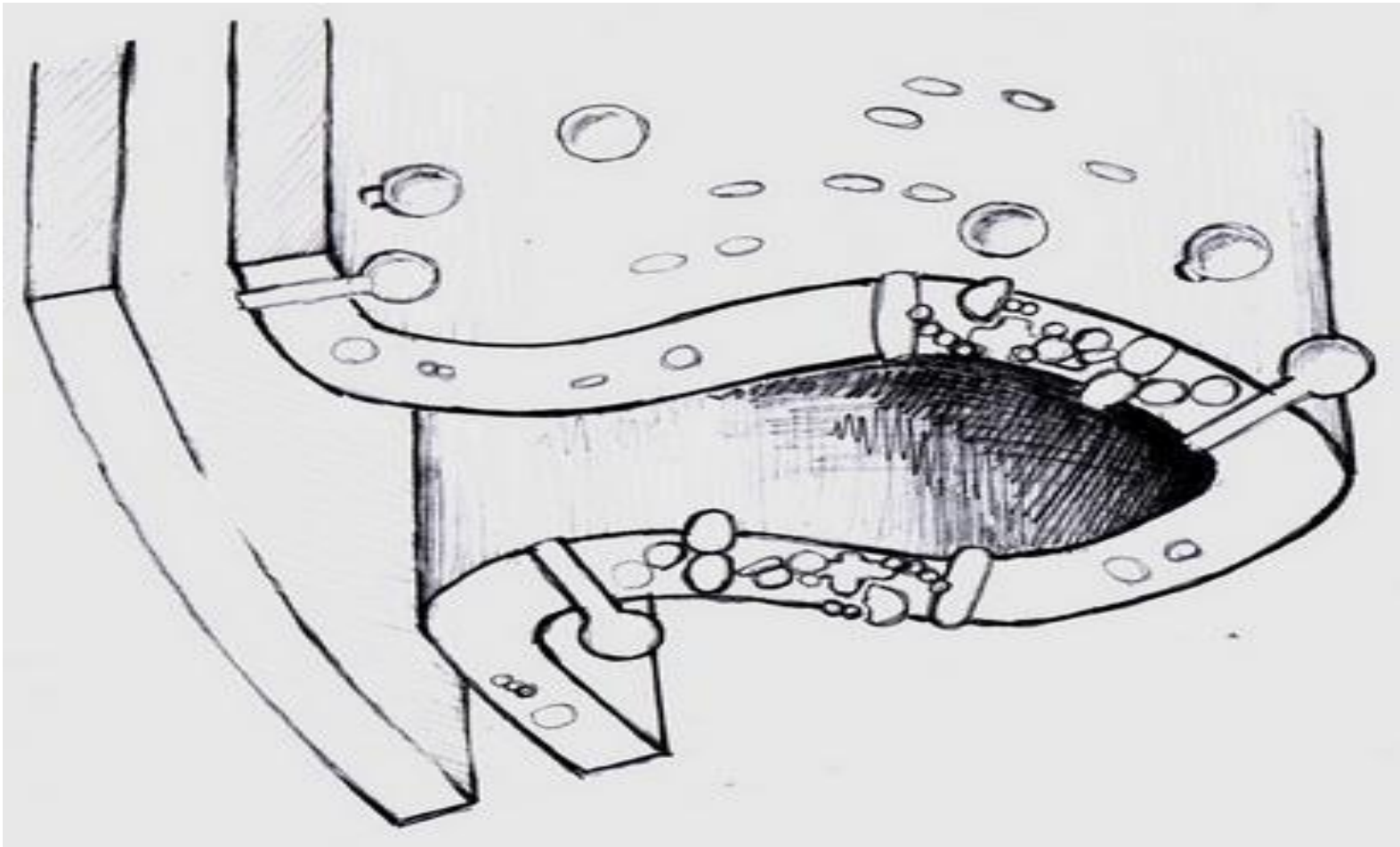
# Питер МИТЧЕЛЛ

## Нобелевская премия 1978 года

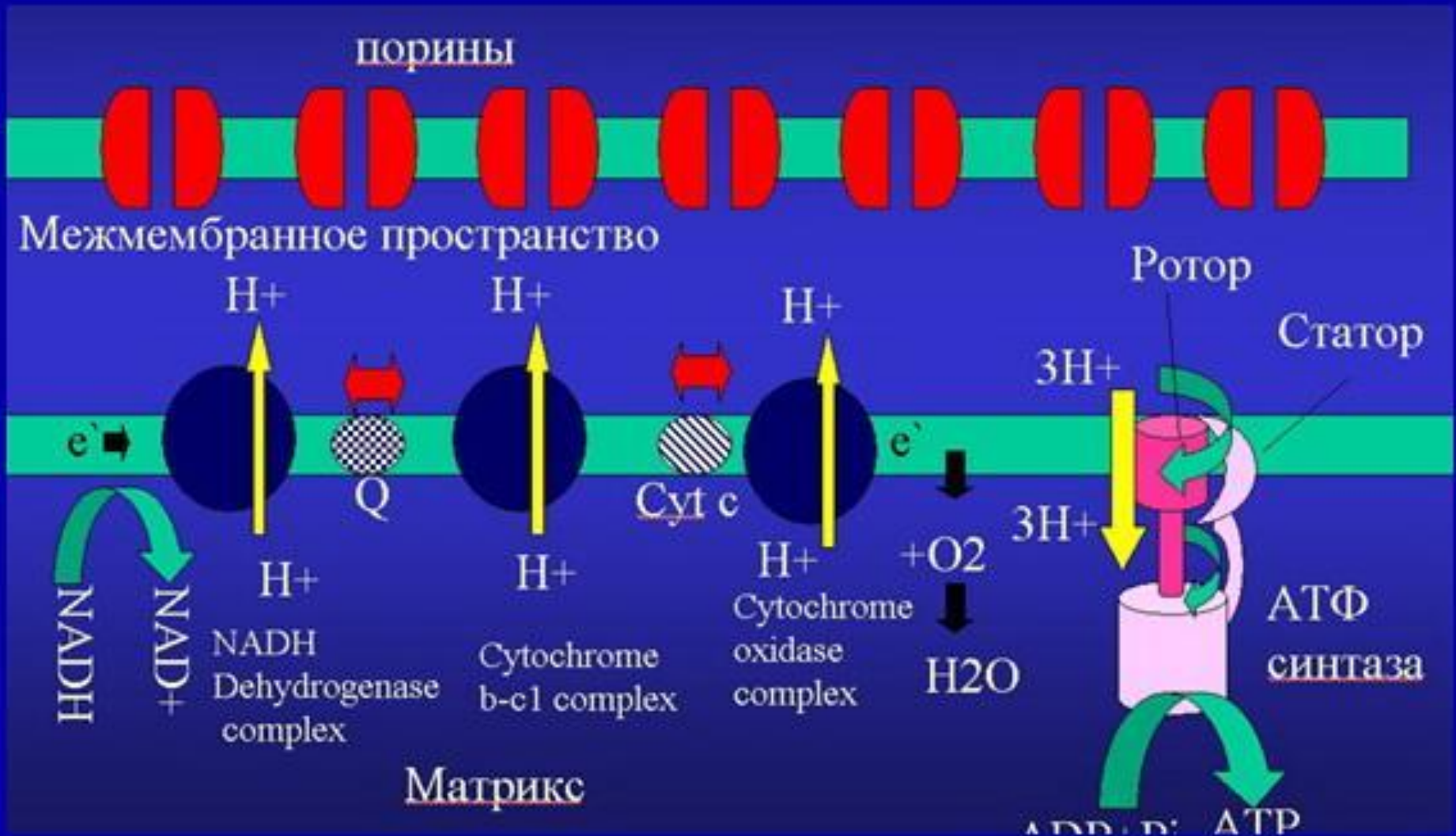


# Строение митохондрий

## Устройство крист



# Механизм генерации энергии



# Устройство дыхательной цепи

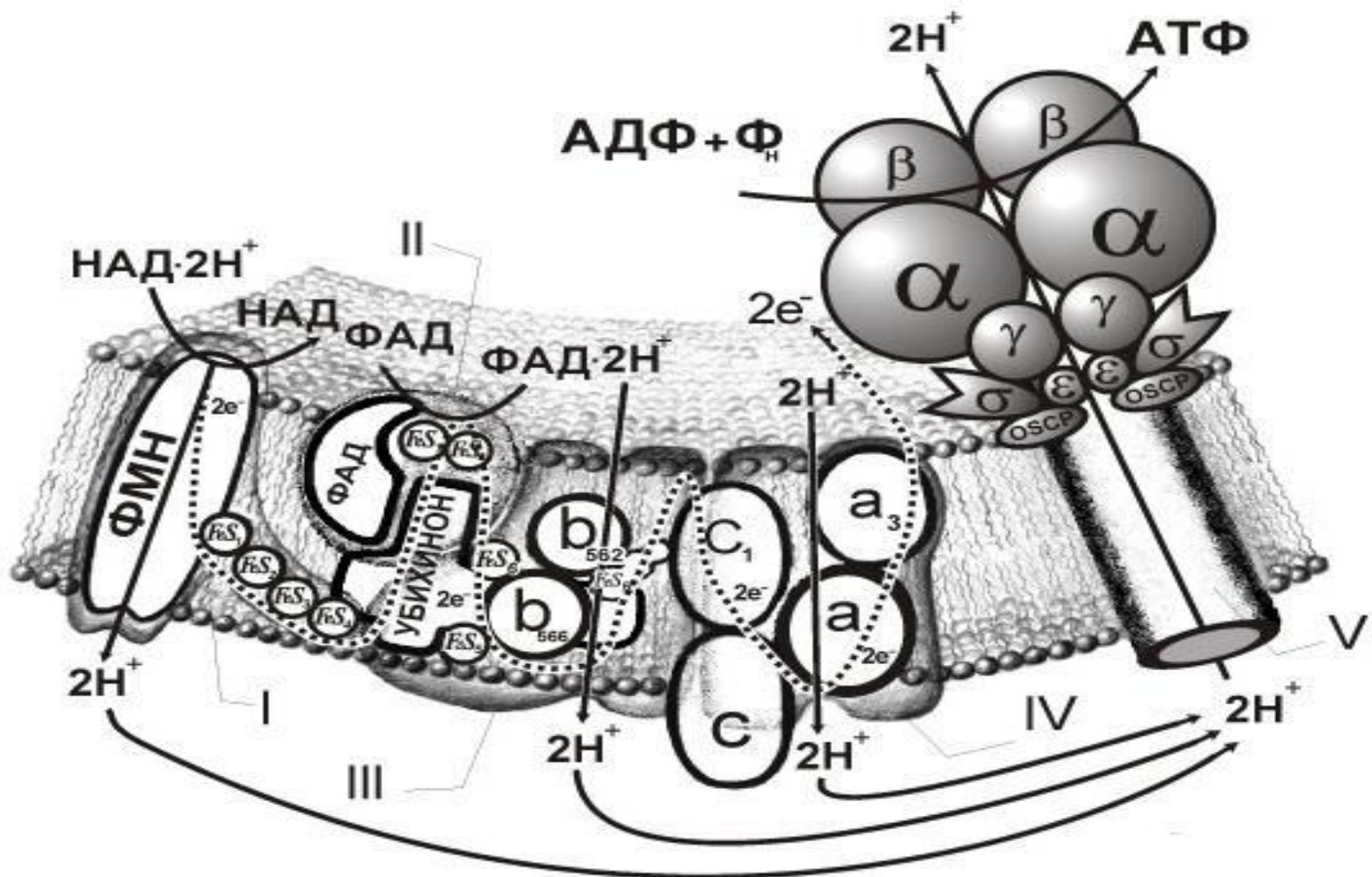


Рис. Комплексы I, II, III, IV, V дыхательной цепи митохондрий, их компоненты, связи и функции

# Количество мхДНК в клетках

**одна митохондрия содержит около 10 молекул мтДНК**

**число копий мтДНК в цитоплазме зрелой яйцеклетки человека может достигать 100 000 молекул мтДНК (10 000 митохондрий в клетке)**

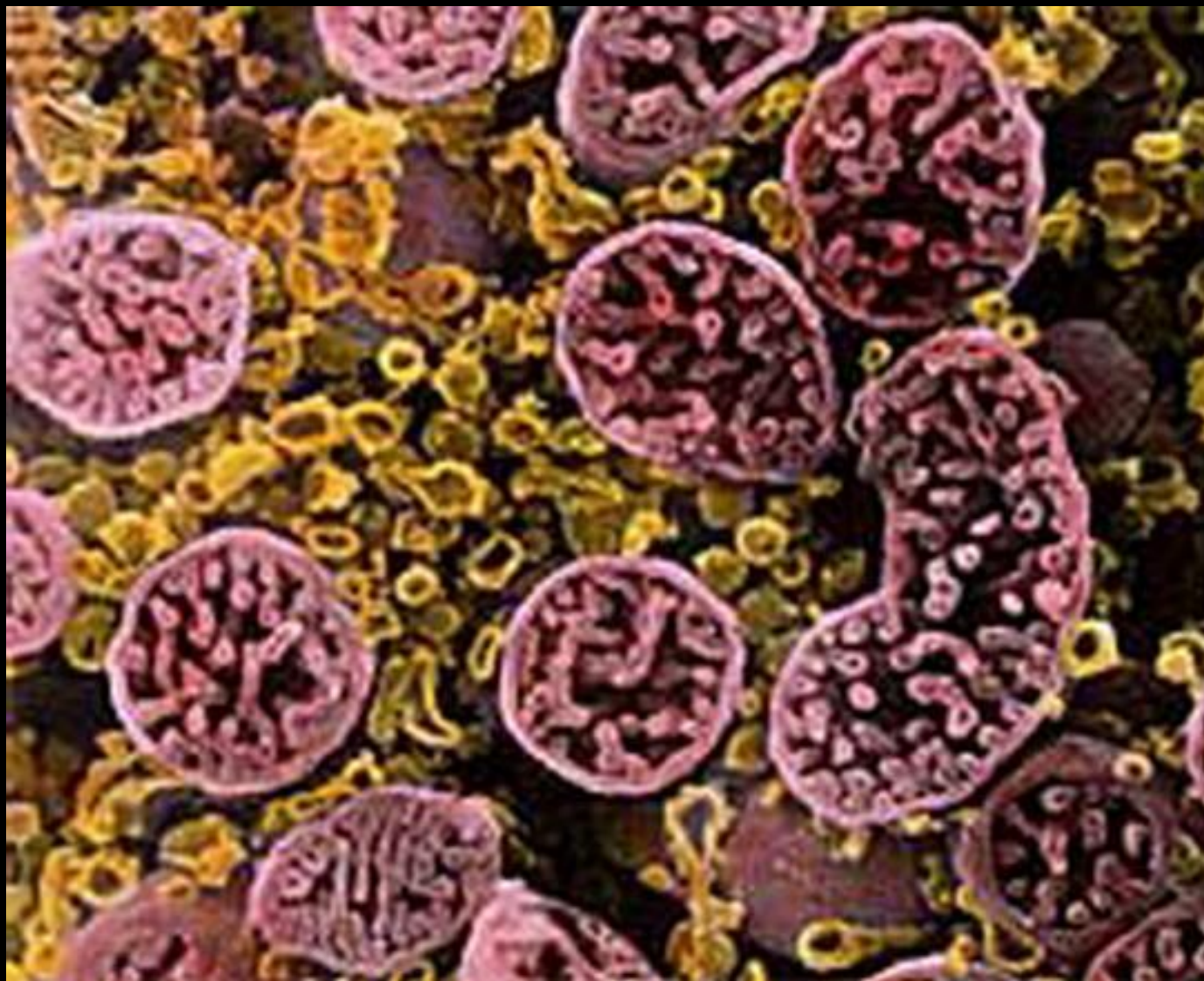
**после первых еще зиготических делений количество молекул мтДНК не превышает 1000 на клетку (100 митохондрий в клетке)**

**стволовые клетки костного мозга и лейкоциты крови содержат 1000 молекул мтДНК на клетку (100 митохондрий в клетке)**

**в дифференцированных органах и тканях (нейроны и скелетные мышцы) в пределах от 5 000 до 10 000 молекул мтДНК на клетку (от 500 до 1000 митохондрий в клетке)**



**В одной клетке от 100 до 1000 митохондрий**

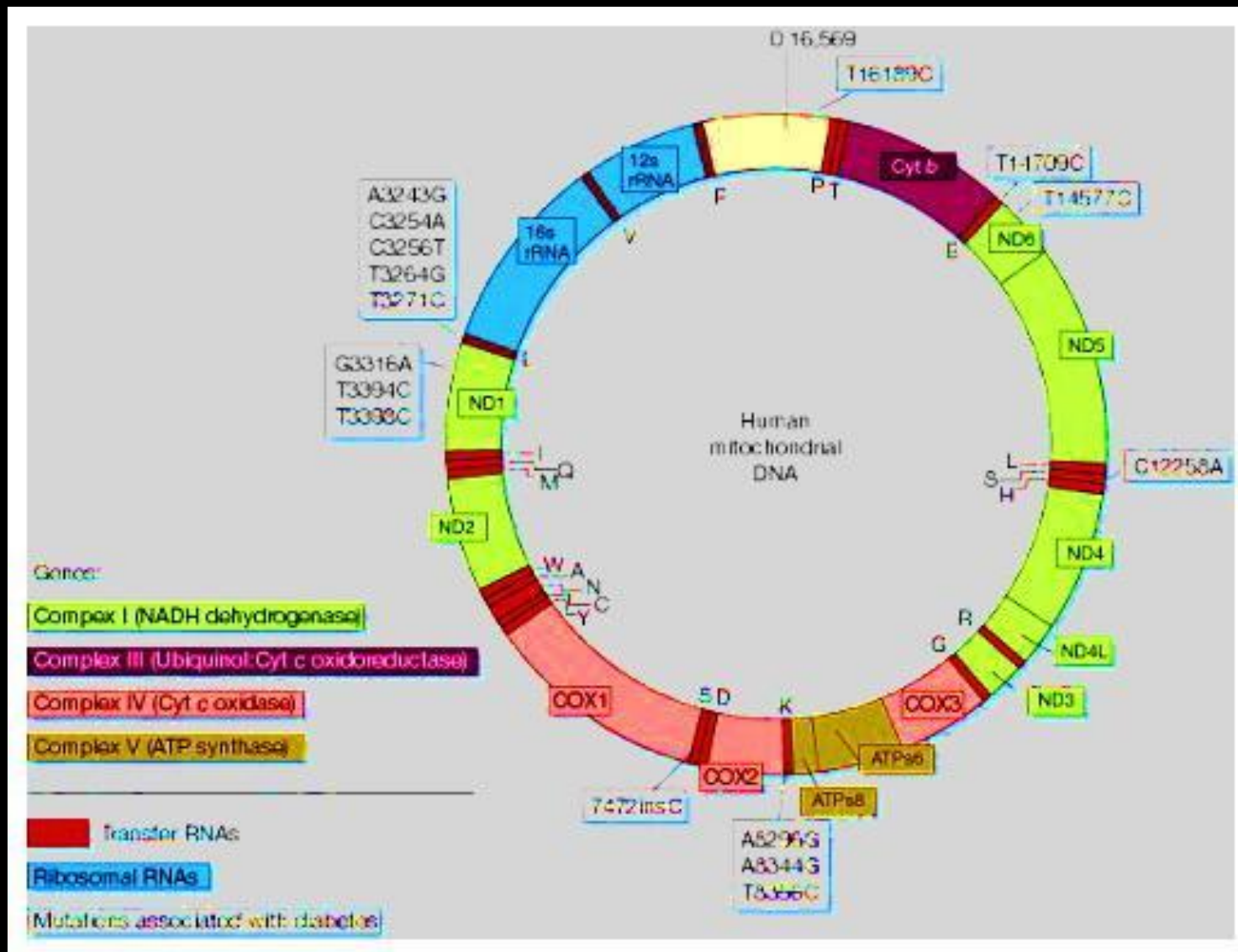


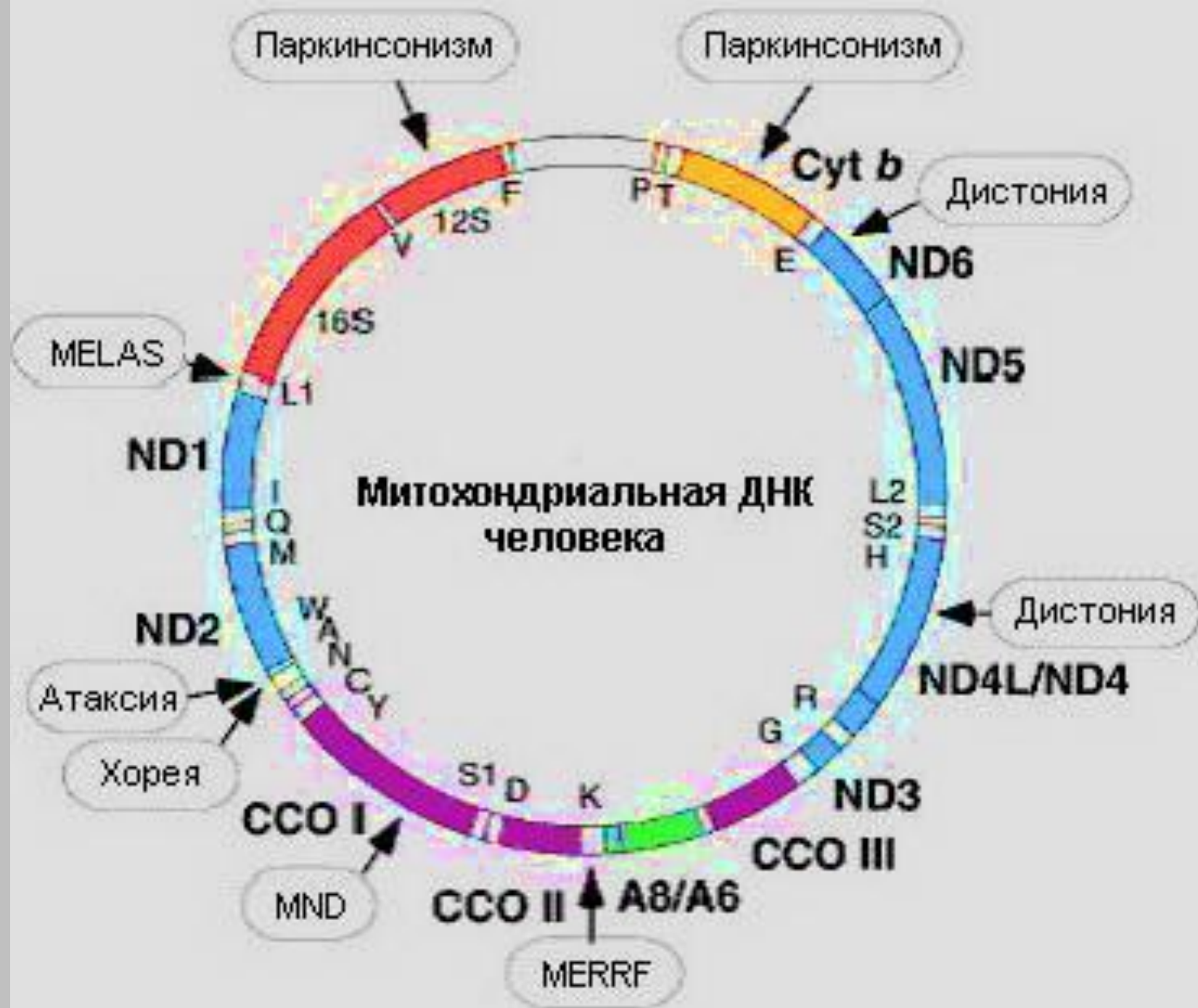
# Строение ДНК митохондрий

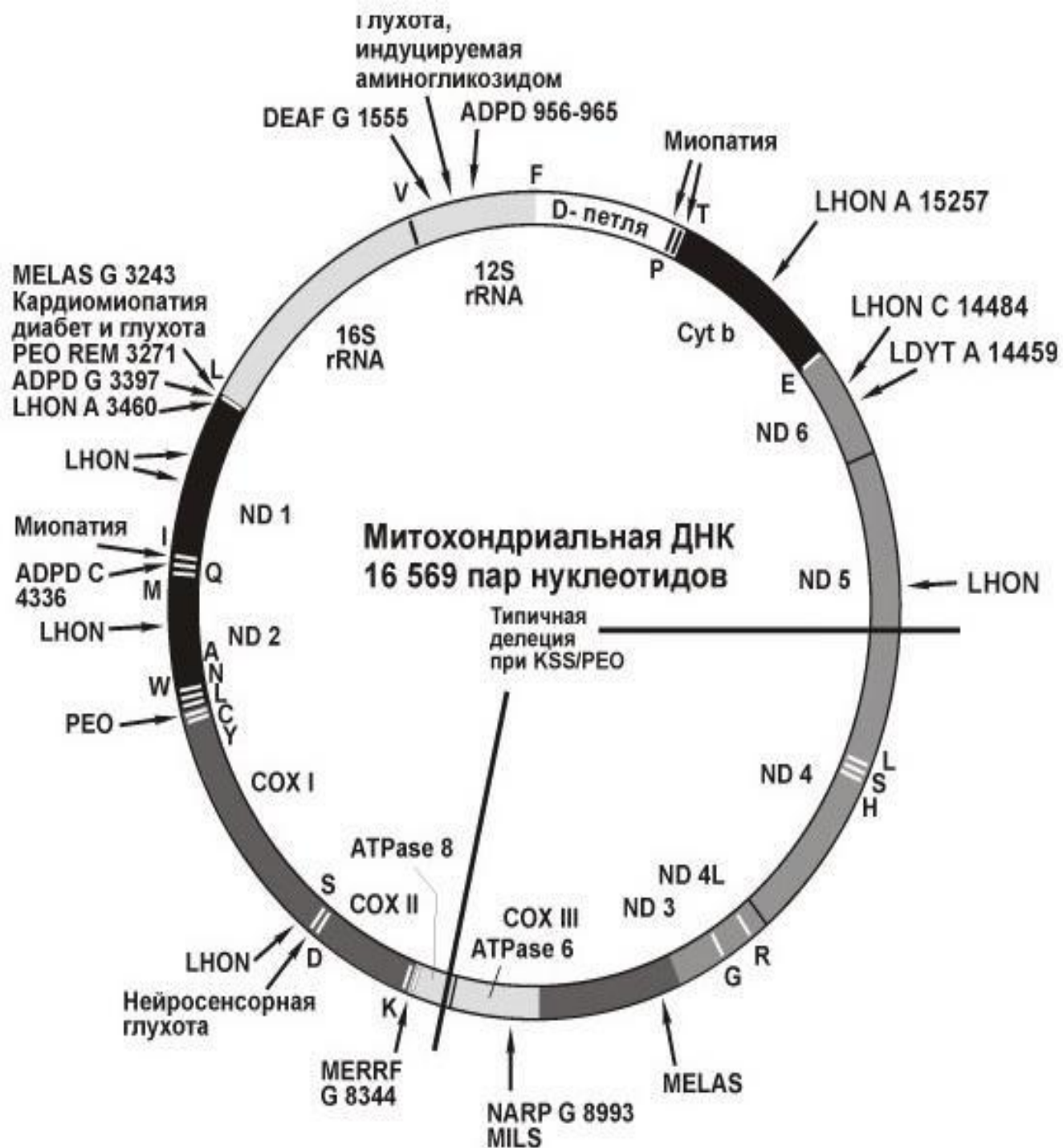
Митохондриальный геном человека был идентифицирован в 1960 году и расшифрован группой Frederick Sanger в 1981 году.

**Митохондриальная ДНК человека**  
**двух цепочечная компактная**  
**кольцевая молекула**  
**16.569 основных пар нуклеотидов**  
**включает 37 генов**  
**(в E.coli 4.500.000 пн и 4.500 генов)**

# Геном митохондриальной ДНК







## Митохондриальный геном Человека и локализация некоторых точечных мутаций и типичных делеций

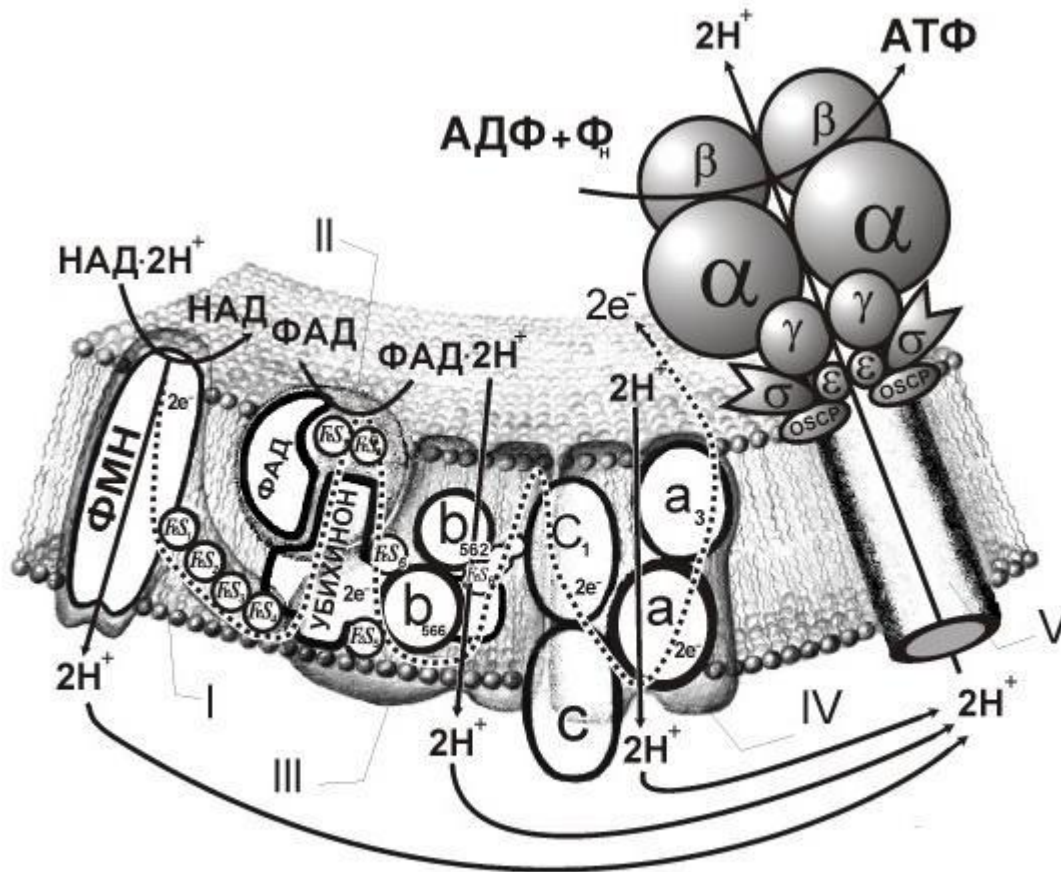


Рис. Комплексы I, II, III, IV, V дыхательной цепи митохондрий, их компоненты, связи и функции

Гены, кодирующие:

- ND1-6** субъединицы комплекса I дыхательной цепи;
- Cyt b** - субъединицы комплекса III дыхательной цепи;
- COX 1-3** - субъединицы комплекса IV дыхательной цепи;
- ATPase 8,6** - субъединицы комплекса V дыхательной цепи;
- 12S, 16S** - рибосомальные рРНК

буквами латинского алфавита обозначены **транспортные tРНК** для соответствующих аминокислот

# Геном митохондриальной ДНК

**16.569 основных нуклеотидных пар**

на них закодировано **37 генов**

13 гена полипептидов

22 гена транспортных РНК

2 гена рибосомальных РНК (рРНК)

# Отличие генома митохондрий

Общий принцип построения геномов митохондрий - **максимальная структурная компактность при максимальной информационной нагруженности.**

Это достигается за счет отличий в

- 1. смысловом значении некоторых кодонов,**
- 2. правилах антикодон - кодового узнавания**
- 3. существенными различиями общей структурной организации.**

Это позволило

**сократить необходимый для считывания набор тРНК**



# Отличие генома митохондрий

Генетический код митохондрий позвоночных (человека) **22 антикодона тРНК «узнают» все 60 кодонов мРНК.**

Эта минимизация возможна благодаря особой структуре рРНК и рибосом

почти во всех случаях **расположению УРАЦИЛА в 1 положении антикодона тРНК**, который способен «узнавать» все 4 нуклеотида в цепи мРНК.

# Отличие генома митохондрий

**Экономичность генома достигается благодаря**

- 1 отсутствию интронов в структурных генах,
- 2 сведению к минимуму набора тРНК,
- 3 существенного уменьшения размера рРНК
- 4 отсутствию спейсерных участков,
- 5 для множества генов не кодируются терминирующие кодоны (достраиваются в процессе посттранскрипционного полиаденилирования)

# Отличие генома митохондрий

## Причина отличия митохондриального кода от ядерного

Для нейтрализации АФК в клетке работает несколько ферментов: -

- супероксиддисмутаза (SuperOxide Dismutase - SOD),
- каталаза (catalase - CAT) и
- глутатионпероксидаза (glutathione peroxidase)
- низкомолекулярные антиоксиданты - витамин С, глутатион, мочевая кислота.

в качестве естественного антиоксиданта может выступать аминокислота **метионин**.

В ходе эволюции **метионин** накапливался в белках дыхательной цепи митохондрий и митохондрии для этого несколько видоизменили свой генетический код

# **Наследование митохондриальных болезней происходит только по материнской линии**

## **Митохондрии материнской яйцеклетки**

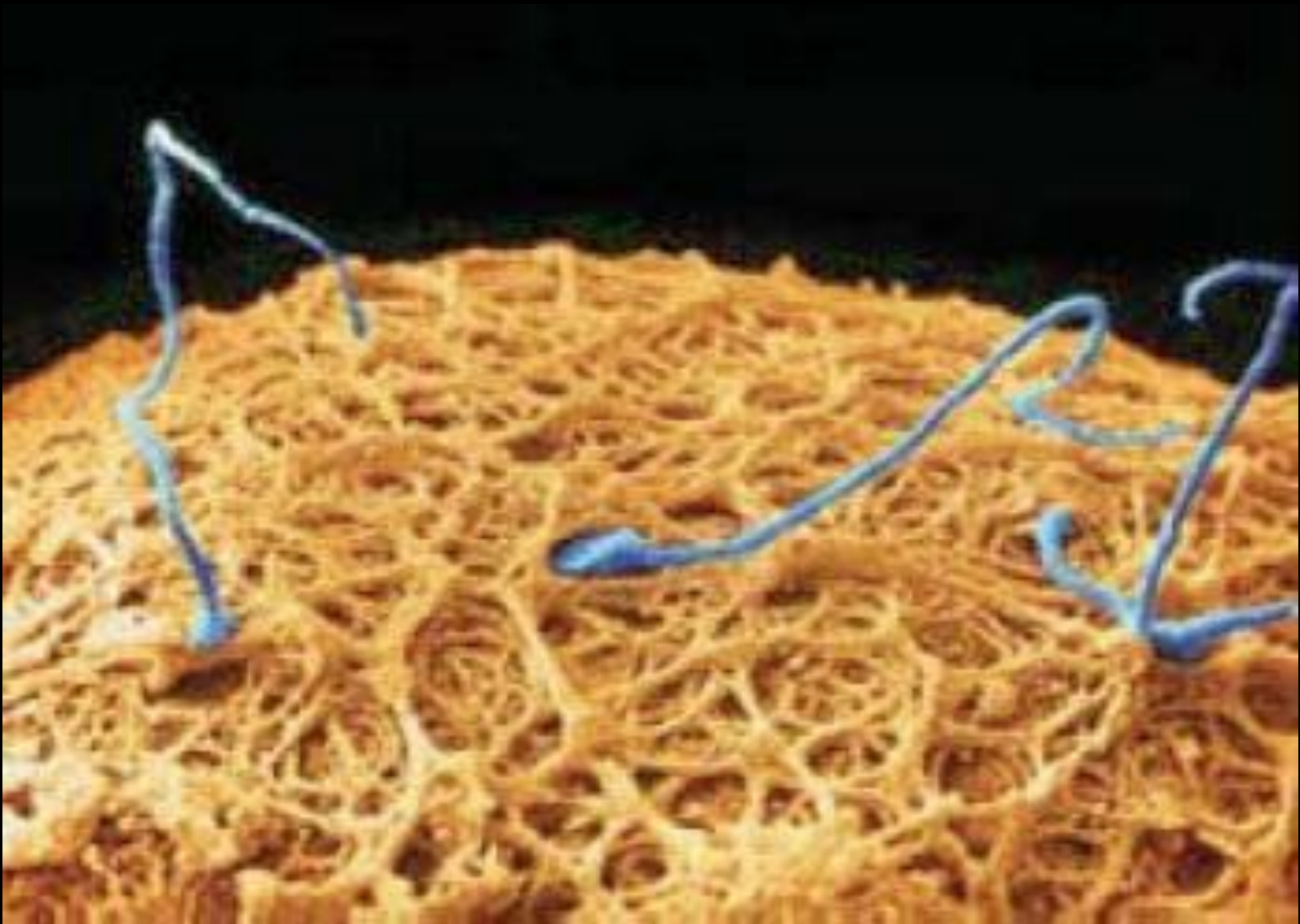
содержат 100 000 копий мхДНК, которые после оплодотворения **сохраняются**

## **Митохондрии сперматозоидов**

**уничтожаются** как только попадают в яйцеклетку

Митохондрии от матери **передаются дочери** и сыну, но только дочь может передать их своим детям

# Оплодотворение яйцеклетки



Опять во всем виновата Ева ?



# Болезнь первая - синдром Luft

1960 год

Rolf Luft и Lars Ernster

впервые был опубликован клинический случай пациентки, которая была очень худая, хотя чрезвычайно много ела и, кроме того, профузно потела даже в холодную погоду

# Частота встречаемости болезней митохондрий

в Англии - 1 на **5 000 человек**

то есть в Томске на 500 000 человек

приходится примерно **1000 человек**

**С митохондриальными болезнями**



# Причина митохондриальных болезней

Глубокое вовлечение в процесс **дефекта митохондриальной продукции энергии АТФ.**

Было установлено, что процессы окисления и фосфорилирования в митохондриях пациентки с синдромом Luft "разобщены" и не могли превращать в АТФ энергию биохимических субстратов.

Не превращённая в АТФ энергия отклонялась от сопряжённого пути синтеза АТФ и рассеивалась в виде тепла. Отсюда и неуёмное потребление пищи и профузный пот.

При этом в первую очередь страдают наиболее энергозависимые ткани и органы – **центральная нервная система, скелетные и сердечная мышцы, почки, печень, эндокринные железы.**

# Типичные симптомы мх болезней

Известно около 50 митохондриальных болезней.

В их клинике доминируют поражения центральной нервной системы и мышечной ткани.

## **Типичные симптомы**

мышечные боли,  
слабость и атрофия мускулатуры,  
непереносимость физических нагрузок,  
птоз,  
полинейропатия (невропатия с множественными поражениями),  
судороги,  
отсутствие рефлексов,  
атрофия зрительного нерва,  
нейросенсорная тугоухость,  
мигрени,  
летаргические состояния,  
изменения психомоторного развития,  
олигофрения и деменция.

# Клинический диагноз митохондриальной болезни основан

1. Биохимических признаках  
(выраженный молочнокислый ацидоз и дефицит работы дыхательной цепи)
2. Отклонениях в морфологических особенностях  
взятых для биопсии ткани мышц, наиболее  
выраженными из которых было присутствие  
"неровных красных нитей" ("ragged red fibers"- RRF).  
выявляемых при специальной окраске
3. Данных молекулярно-генетических исследований

# Подход к классификации митохондриальных болезней

1.  
**Смысловые замены в структурных генах;**
2.  
**Мутации в генах рРНК и тРНК**
3.  
**Структурные перестройки, затрагивающие большие сегменты мтДНК.**

# **ВИДЫ МУТАЦИЙ мхДНК**

**и вызванные этими  
нарушениями  
митохондриальные болезни**

# **Точковые мутации**

## **и их последствия**

# Точковые мутации Болезнь Лебера

***Болезнь Лебера***

***Leber's hereditary optic neuropathy - LHON***

***наследственная нейропатия зрительных нервов***

***Лебера***

редкое офтальмологическое нарушение  
приводит к билатеральной потере зрения  
у взрослых в молодом возрасте

# Точковые мутации

Основной исследователь –  
**Douglas Wallace** и сотрудники  
**(1988)**



# Точковые мутации Болезнь Лебера

## ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ

Данная мутация выбивает  
один кодон в одном из триплетов  
Полипептид кодирующих генов

ND4 или ND1 или ND5 –  
генах, кодирующих белковые субъединицы 4 и 1  
комплекса I или

гене цитохрома b (комплекс III),  
приводящих к замене консервативных  
(незаменимых) аминокислот или

комплекса IV дыхательной цепи.

# Точковые мутации

## Болезнь Лебера

Болезнь **чаще** поражает мужчин (в соотношении 4: 1,3:

Впервые причинно-следственная связь между мутациями в мтДНК и патологическими изменениями в митохондриях у больных наследственной нейропатией зрительных нервов Лебера была установлена **Douglas Wallace** в 1988 г.

была обнаружена мутация гена ND4 в позиции 11778, в результате которой

произошла замена высоко консервативного **аргинина на гистидин**. Вскоре

оказалось, что мутацию

**MT ND4\* LHON 11778A** обнаруживают в **50-70%** всех случаев LHON,

у европейцев, и 95% больных LHON азиатского происхождения.

# Точковые мутации Болезнь Лебера

Клинические признаки при данных мутациях различной локализации существенно не различаются – поэтому считают, что развитие болезни Leber обусловлено не нарушением конкретного белка, а **общим изменением ПРОЦЕССА ЭНЕРГООБРАЗОВАНИЯ в митохондриях.**

# Точковые мутации Болезнь Лебера

Со времени открытия гиганских делеций  
и точечных мутаций в мхДНК  
были описаны почти ТРИ ДЕСЯТКА  
других мутаций,  
1/3 часть которых связана  
с проявлением симптомов болезни LHON.

# Точковые мутации Пигментный ретинит

## ***Пигментный ретинит NARP*** ***("neuropathy, ataxia, retinitis, pigmentosa"*** ***(нейропатия, атаксия и пигментный ретинит)***

Наряду с выраженным ведущим симптомом, связанным с нарушением метаболизма в сетчатке глазного дна, было отмечено:

- задержка общего развития,
- умственная отсталость,
- пигментный ретинит,
- сенсорная нейропатия,
- атаксия, нейрогенная мышечная слабость с отсутствием типичной митохондриальной миопатии.

# Точковые мутации Пигментный ретинит

## ПРИЧИНА

**Наличие точечной мутации гена  
6-ой субъединицы  $H^+$ АТФазы,  
что приводит к замене гидрофобной  
аминокислоты лейцина  
на гидрофильную - аргинин.**

**При этом заболевании выраженность  
клинических признаков коррелирует  
с количеством мутантной мхДНК**

# **ДЕЛЕЦИИ мхДНК (ВЫПАДЕНИЕ ЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ)**

**И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ**

# Делеции мхДНК

- 1 PEO - "progressive external ophthalmoplegia"  
(прогрессирующей экстраофтальмоплегией)**
- 2 Синдром KSS Kearns-Sayre Syndrome  
(мультисистемные нарушения)**
- 3 синдром Pearson**
- 4 синдром Leigh (разрушительная  
митохондриальная энцефалопатия)**



# Делеции мхДНК

ОСНОВНОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ

**Ian Holt и его коллеги идентифицировали пациентов с клиническими биохимическими и морфологическими особенностями митохондриальной болезни, генетические проявления которой заключались в гигантского размера делециях мхДНК, причём удивительно - без признаков материнского наследования**

# Делеции мхДНК

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ

**Крупные делеции мхДНК обычно БЛОКИРУЮТ  
ТРАНСКРИПЦИЮ всех митохондриальных генов  
дыхательной цепи**

**Если делециями затронуты гены тРНК  
то это сопровождается нарушением процессов  
трансляции и усугублением течения заболевания**

ОСОБЕННОСТЬ ТЕЧЕНИЯ

**заболевания, вызванные делециями,  
прогрессируют с возрастом..**

# Делеции мх ДНК

## **ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ**

одинокое проявление или

являющихся частью мультисистемных нарушений

# Делеции ДНК

## ***РЕО (прогрессирующая экстраофтальмоплегия)***

Клинически проявляется параличом экстраокулярных мускул, включая ПТОЗ

## ***Синдром Pearson***

фатальные гематологические нарушения с глубокой редукцией красных, белых клеток и тромбоцитов в циркулирующей крови (панцетемия –исчезновение клеток крови).

Преимущественное поражение костного мозга, менее поражены мышцы и поджелудочная железа

# Делеции мхДНК

## ***Синдром Kearns-Sayre***

***("Kearns-Sayre syndrome" - KSS)***

Клинически проявляется в развитии:

- хронической наружной офтальмоплегией РЕО в сочетании с
- нарушением сердечного ритма,
- пигментной дегенерацией сетчатки.

## ***синдром Leigh***

***(разрушительная митохондриальная энцефалопатия)***

# Делеции мх ДНК

## **ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ**

эти мутации потомством не наследуются, так как Ближайшие родственники ни матери, ни дети этих пациентов с PEO или KSS **не были** клинически поражены и у них не было делеций в мхДНК.

Проявление **клональной экспансии одиночной делеции** молекулы мхДНК что возникло ранее в ООГЕНЕЗЕ или ЭБРИОГЕНЕЗЕ ПРИЧИНЫ НЕ ИЗВЕСТНЫ

## **ПРИМЕЧАТЕЛЬНО**

каждый пациент имел только **ОДИН** вид делеции  
различные пациенты имеют обычно **РАЗНЫЕ** делеции.

# Делеции мх ДНК

## ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ

при *незначительном* содержании  
делетированной мхДНК в тканях организма  
клинические проявления болезни  
НЕ ФИКСИРУЮТСЯ.

при **УВЕЛИЧЕНИИ** количества повреждённой  
делециями мхДНК картина меняется

# Делеции мх ДНК

фенотипические проявления одного и того же дефекта делеции мхДНК  
в ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ  
И ОТНОСИТЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ  
МУТАНТНОЙ мхДНК в тканях организма

## ***Синдром Pearson***

фатальные гематологические нарушения с глубокой редукцией  
Красных, белых клеток и тромбоцитов в циркулирующей  
крови (панцетемия –исчезновение улетов крови).

Преимущественное поражение костного мозга,  
менее поражены мышцы и поджелудочная железа

## ***Синдром KSS***

Преимущественное поражение органов



# **ДУПЛИКАЦИЯ МХДНК**

## **И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ**

# Дупликация мх ДНК

## **ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ**

две формы мхДНК – одна полноразмерная молекула ДНК и одна - делетированная, соединённые с различными областями генома мхДНК

# Дупликация мх ДНК

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- митохондриальные миопатии
- множественные поражения других органов и систем (повреждение кожи, диаррея, инсулинозависимый сахарный диабет, атаксия, глухота, слепота, психомоторная задержка развития).

Может приводить к проявлению как при делециях - KSS и PEO

Кроме того приводит к:

- изолированному двустороннему асимметричному птозу
- двустороннему птозу, сочетающемуся с офтальмо парезом и слабостью мышц нижних конечностей
- дилатационная кардиопатия

# **ОСОБЕННОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

# 1 НИЗКИЕ ПОРОГИ ДИСФУНКЦИЙ мх ДНК В КЛЕТКЕ С ВЫСОКИМ ПОТРЕБЛЕНИЕМ ЭНЕРГИИ

В клетке одно ядро, но сотни и даже тысячи митохондрий (в зависимости от энергетических потребностей клетки)

*В каждой митохондрии находится*

до 10 митохондриальных геномов

кардиомиоцит ввиду большого количества митохондрий (10 000) содержит около 100.000 геномов мхДНК

Сердце, скелетная мышца, мозг, глаз имеют особенно **ВЫСОКИЕ** требования к потреблению энергии окисления и относительно **НИЗКИЕ ПОРОГИ** для митохондриальных дисфункций, по сравнению с другими **МЕНЕЕ ЭНЕРГОЕМКИМИ** тканями – такими как печень, кровь и кожа.

# ПРИМЕР Клинические последствия порогового эффекта при митохондриальных болезнях

Относительно низкие уровни (10-50 %) мутации не причинят явных видимых последствий. При повышении – смена синдромов

мутации гена формирования 6-ой субъединицы АТФ-азы

***NARP*** (*нейропатия, атаксия и пигментный ретинит*)

ребёнок рождается с **60-80 %** мутантной мхДНК – это приведёт к развитию NARP. Это приносят пациентам страдания, но не являются фатальными

***синдром Leigh*** (*разрушительная митохондриальная энцефалопатия*)

ребёнок рождается с высоким уровнем мутаций (более **90 %**) - это приводит к смертельному исходу синдрома Leigh наследуемого по материнской линии

# 2 РАЗЛИЧИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНОМ КОЛИЧЕСТВЕ МУТАНТНЫХ МХ ДНК КЛЕТКИ ГОМОПЛАЗМИЯ и ГЕТЕРОПЛАЗМИЯ

## ГОМОПЛАЗМИЯ

МХ ДНК ГОМОПЛАЗМИЧНА то есть в норме у людей все мхДНК идентичны

## ГЕТЕРОПЛАЗМИЯ

Пациенты с МХ болезнями имеют различные соотношения между мутантными мхДНК и нормальными не имеющими мутаций МХ. Они содержат СМЕСЬ нормальных и мутантных мхДНК, как пример ГЕТЕРОПЛАЗМИИ

В случае присутствия большого количества мхДНК в клетке пропорция мутантной мхДНК в определённых тканях может составлять от 0 до 100 процентов.

## 2 РАЗЛИЧИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНОМ КОЛИЧЕСТВЕ МУТАНТНЫХ мхДНК КЛЕТКИ ГОМОПЛАЗМИЯ и ГЕТЕРОПЛАЗМИЯ

Фенотипические последствия наличия  
**20 %** мутантных мхДНК в ткани  
будет очень отличаться  
от наличия **90 %** мутантных мхДНК.



# ПРИМЕР последствия ГЕТЕРОПЛАЗМИИ при митохондриальных болезнях

## ***синдром KSS ( Kearns-Sayre Syndrom )***

пациенты имеют до 80 % полной мхДНК делеции мхДНК в мышцах,  
но 5 % (или меньше) в крови

***синдром Pearson (фатальные гематологические Нарушения с глубокой редукцией красных и белых клеток и тромбоцитов в циркулирующей крови)***  
эти цифры практически прямо противоположны.

# **ПРИМЕР последствия ГЕТЕРОПЛАЗМИИ при митохондриальных болезнях**

## **ДРАМАТИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ТЕРАПИИ**

**У детей, страдающих синдромом Pearson для коррекции их панцитемии проводят серию терапевтических переливаний крови, чтобы временно перевести синдром Pearson в симптомы KSS ранней юности, когда пропорция ДНК делеций увеличена в мышцах при снижении уровня делеций в клетках крови.**

# **3 ИЗОЛЯЦИЯ МИТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МХ ДНК ОТ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА**

## **ПОСЛЕДСТВИЯ ЭТОЙ ОСОБЕННОСТИ**

Если пациент- гетероплазмичен  
то часть мутантной мхДНК может меняться  
в пространстве (среди тканей)

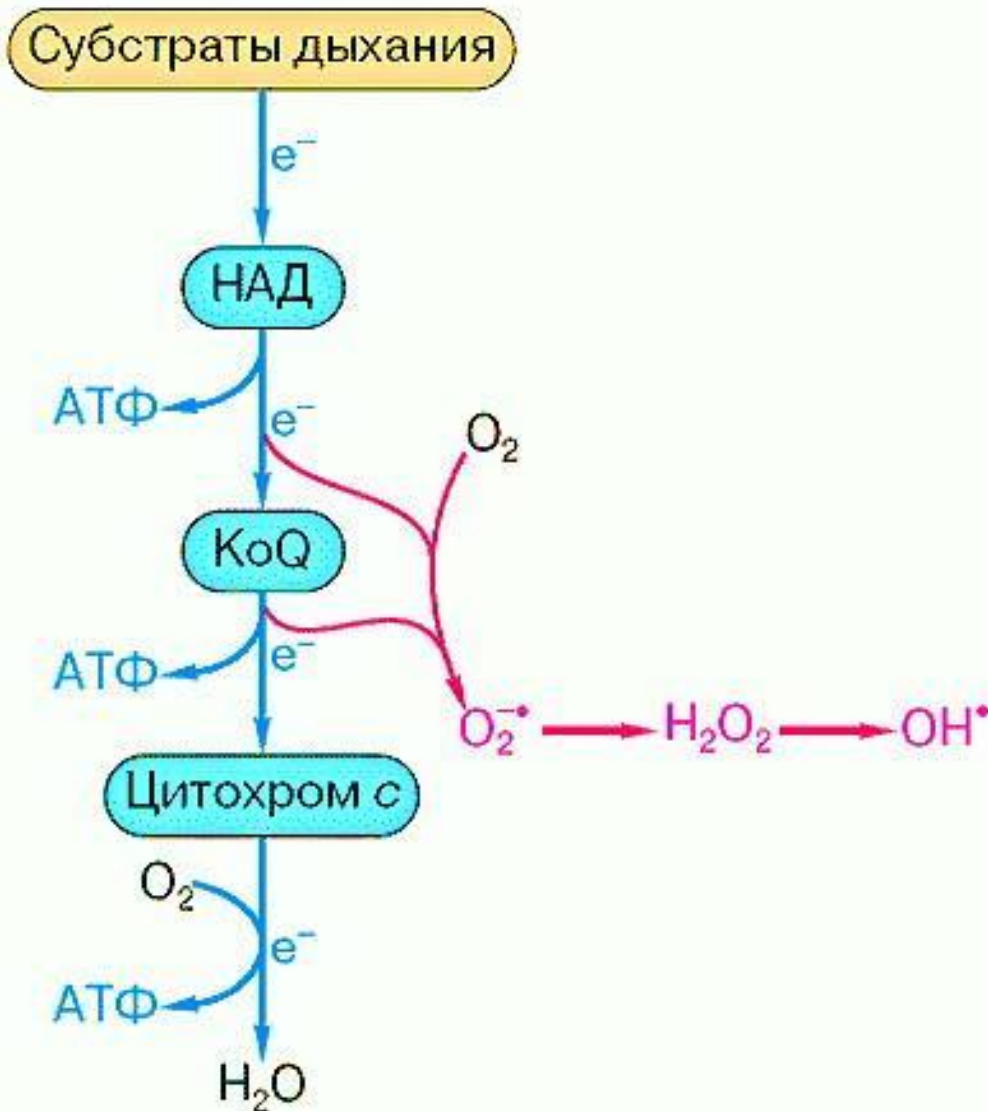
и во времени (в процессе жизни больного)  
пациент может жить с одним спектром симптомов в  
начале жизни и с другими симптомами  
в более поздние жизненные периоды.

## 4 САМОПРОГРЕССИРОВАНИЕ

В процессе индивидуального развития распределение клонов мутированной мтДНК в тканях организма человека носит случайный характер

дефектные митохондрии, испытывающие хроническую интоксикацию свободными радикалами кислорода, пролиферируют быстрее нормальных, тем самым компенсируя нехватку энергии, и **доля мутантных мтДНК** в среднем по органу или ткани **прогрессивно увеличивается**

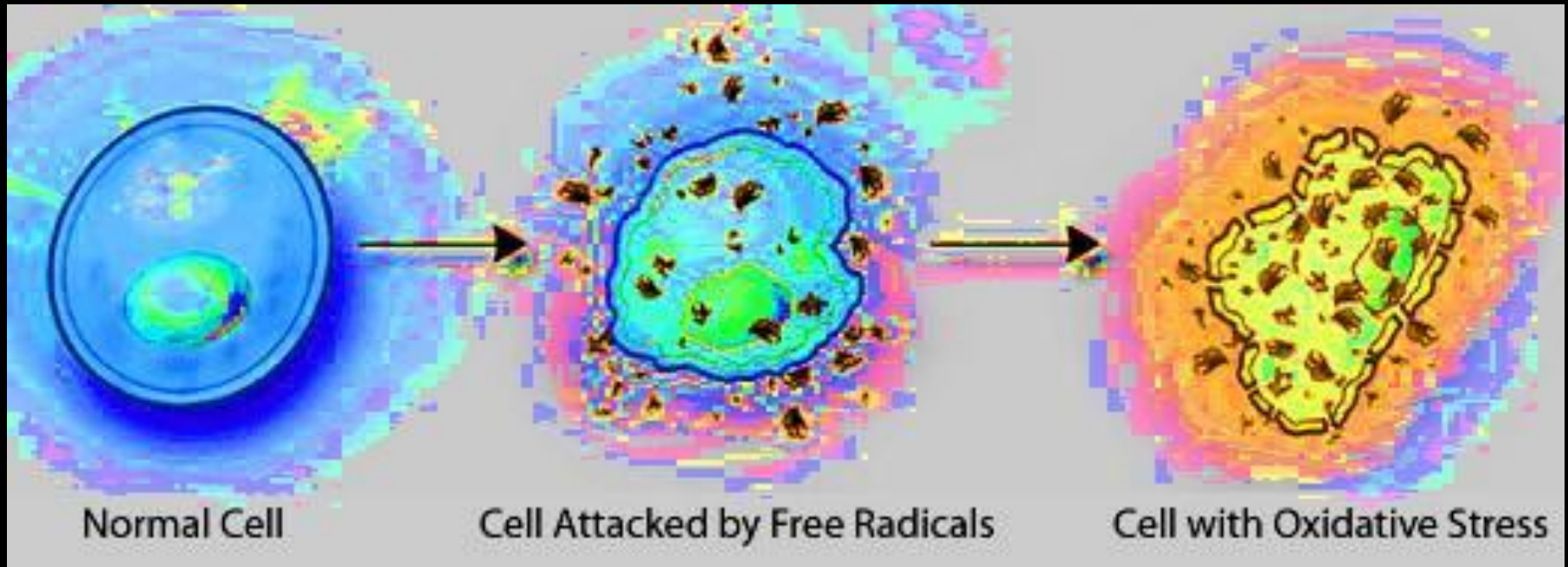
# Образование свободных радикалов кислорода (АФК) в ДЦ



Большинство  $e^-$  от субстратов, переносится через НАД, КоQ и цитС на кислород с **образованием воды** (голубые стрелки)

Некоторое количество  $e^-$  (не более 2%) забирается кислородом с начальных и средних участков цепи, продукт реакции - **супероксид ( $O_2^{\bullet-}$ )**, дающий **перекись водорода ( $H_2O_2$ )** и сильнейший окислитель — **радикал  $OH^{\bullet}$**  (красные стрелки)

# Повреждение клетки свободными радикалами кислорода



# Мутационное воздействие оксидативного стресса на мх ДНК

- образование активных форм кислорода (АФК)
- оксидативный стресс
- оксидативное повреждение ДНК
- изменение оснований ДНК
- появление ар-сайтов и других повреждений ДНК
- наибольший вред наносит накопление в ДНК 8-оксогуанина (ог)
- снижение уровня оксогуанин-гликозилазы (ogg1) в митохондриях
- снижение активности эксцизионной репарации (в связи с низкой экспрессией ogg1 и ДНК-полимеразы)

# **МУТАЦИИ В ГЕНАХ тРНК**

**И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ**



# Мутации в генах тРНК

***синдром MERRF ("myoclonus epilepsy with RRF"  
миоклональная эпилепсия с RRF***

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**  
**энцефаломиопатия**  
**припадки миоклонуса,**  
**миопатия**  
**мозжечковая атаксия,**  
**потеря слуха**  
**поражение печени и почек**

# Мутации в генах тРНК

## ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ *MERRF*

точечная мутация в гене лизиновой тРНК мхДНК  
приводит к глубоким расстройствам синтеза митохондриального белка  
дыхательных комплексов I и II

### **MT TK\*MERRF8344G**

Гистохимические проявления дефицита работы дыхательной цепи  
и соответствующие нарушения функции мышечного аппарата клетки  
выявляются благодаря гистохимической окраске ткани мышц  
на компенсаторно повышенную активность

### **сукцинатдегидрогеназы**

(окраска по Гомори помогает выявить RRF)

и резко сниженную активность **цитохром-С-оксидазы.**

в виде многочисленных RRF (неровные красные нити)

все они дефицитны по цитохром-С-оксидазе

# Мутации в генах тРНК

## **ПРОЯВЛЕНИЕ *MERRF***

Риск проявления наследования болезни можно предсказать по доле мутантной мхДНК в лимфоцитах матери

тяжесть заболевания и степень выраженности биохимических нарушений определяется соотношением нормальной и мутантной мхДНК в клетках у больных:

**94-96 %** присутствия мутантной формы мхДНК приводит к резкому снижению активности ферментов ДЦ

**61-92 %** присутствия мутантной формы мхДНК уровень протекания процесса окислительного фосфорилирования достаточно нормально.

# Мутации в генах тРНК

***синдром MELAS ("mitochondrial encephalo myopathy with lactic acidosis and stroke like episodes"***

***митохондриальная энцефаломиопатия с лактозным ацидозом и паралич-подобными эпизодами)***

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

**паралич подобные эпизоды,**

**лакто ацидоз**

**наличие RRF**

**Корковая слепота**

**апоплексические удары**

**деменция,**

**рецидивирующие головные боли**

**рвота**

# Мутации в генах тРНК

## ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ *MELAS*

точечная мутация в гене ND4  
лейциновой тРНК

**MT TL1\* MELAS3243G**

дефект белкового синтеза и  
Соответствующего нарушения  
функционирования  
дыхательного комплекса I  
дефект отличался от дефекта при MERRF

# **МУТАЦИИ В ГЕНАХ рРНК**

**И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ**

# Мутации в генах рРНК

## ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ

**DEAF** - нейро сенсорная глухота

развитие глухоты в ответ на употребление  
аминогликозидных антибиотиков - (канамицин и  
гентамицин)

- развитию резистентности к токсическому  
действию хлорамфеникола

**ADPD** - болезнь Альцгеймеа / болезнь Паркинсона ?

# Мутации в генах рРНК

## ***DEAF НЕЙРОСЕНСОРНАЯ ГЛУХОТА***

Мутация в одном из двух закодированных в мхДНК генах **12S рРНК**  
**MT RNR1\* DEAF 1555G**

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ**

**развитие глухоты** в ответ на употребление  
аминогликозидных антибиотиков  
(канномицин и гентамицин).

## **ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ**

Эти антибиотики связываются  
со специфической областью мхДНК-кодировки **12S рРНК**,  
где локализована мутация и  
**повреждают синтез рРНК и белков РНК в МХ.**

Без присутствия этих антибиотиков  
мутация фенотипически себя не проявляет.



# Мутации в генах рРНК

## ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ МУТАЦИИ

Мутация в гене **16S рРНК**

приводит к **развитию резистентности** к токсическому влиянию **хлорамфеникола** – веществу, которое связывается с нормальной субъединицей **16S рРНК** и обычно приводит к полному ингибированию процесса трансляции в МХ.

Эта резистентность - единственный обнаруженный вариант проявления данной мутации в мхДНК генах рРНК.

**МУТАЦИИ, СНИЖАЮЩИЕ  
ЧИСЛО КОПИЙ мхДНК  
И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ**

# МУТАЦИИ СНИЖАЮЩИЕ ЧИСЛО КОПИЙ мхДНК

***MILS*** - летальная инфантильная дыхательная недостаточность

***MILAS*** синдром молочнокислого ацидоза  
миопатия, нефропатия, печёночная недостаточность

## ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ

Резкое снижение содержания мх ДНК при их репликации (истощение или дилепция) в различных тканях (до 1-2 % от нормы).

Результат воздействия НЕКОГО МУТАНТНОГО БЕЛКА, регулирующего репликацию мхДНК.

Подтверждений этому пока не обнаружено

# МУТАЦИИ СНИЖАЮЩИЕ ЧИСЛО КОПИЙ мхДНК

## ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ

Может быть вызвана токсинами окружающей среды

## ФАКТЫ

Лечение СПИДа

AZT (азидотимидин) – аналог нуклеозида ddC (модифицированный цитозин)

ddl (модифицированный инозит)

## ПРОЯВЛЕНИЕ

являются причиной миопатии мышечная слабость  
наличие RRF ( биопсия мышц)

## ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ

ингибирование ПОЛИМЕРАЗЫ мхДНК AZT

Заключение

Классификация  
МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ  
болезней  
человека

# Выделяют 2 группы митохондриальных заболеваний

- 1) Наследственные синдромы, обусловленные мутациями генов, ответственных за митохондриальные белки  
(синдром Барта, синдром Кернса-Сейра, синдром Пирсона, en:MELAS, en:MERRF и др.)
- 2) «Вторичные митохондриальные заболевания», включающие нарушение клеточного энергообмена как важное звено формирования патогенеза (болезни соединительной ткани, синдром хронической усталости, гликогеноз, кардиомиопатия, мигрень, печеночная недостаточность, панцитопения, а также гипопаратиреоз, диабет, рахит др.)

# Классификация МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

## 1 .Миссенс-мутантные (аминокислотные замены в компонентах I III IV дыхательной цепи)

**LHON** - нейро офтальмо патия Leber (Лебера)

**LDYT** - нейро офтальмо патия Leber (Лебера) с дистонией

**RP** - пигментный ретинит

**PEM** - синдром Leigh (Лейха) прогрессирующей разрушительной митохондриальной энцефалопатии.

**NARP** - нейропатия и пигментный ретинит

## 2. Мутации в генах тРНК

**MERRF** - миоклональная эпилепсия с особыми гистохимическими проявлениями в скелетных мышцах

**MELAS** - митохондриальная энцефаломиопатия с лактоацидозом и паралич подобными эпизодами

# Классификация МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

## 3. Делеции или дупликации участков мхДНК

**PEO** - наружная офтальмоплегия

**KSS** - синдром Kearns-Sayre (Кернса-Сайера).

**PS** - синдром Pearson (Пирсона)

- изолированный двусторонний асимметричный птоз
- двусторонний птоз, сочетающийся с офтальмо парезом и слабостью мышц нижних конечностей
- дилатационная кардиопатия

## 4. Мутации, снижающие число копий мхДНК

**MILS** - летальная инфантильная дыхательная недостаточность

**MLAS** - синдром молочнокислого ацидоза



# Классификация МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

## 5. Мутации в генах рРНК

- DEAF** - нейро сенсорная глухота  
развитие глухоты в ответ на употребление  
аминогликозидных антибиотиков - (каномидин и  
гентамицин)  
- развитию резистентности к токсическому  
действию  
хлорамфеникола
- ADPD** - болезнь Альцгеймера / болезнь Паркинсона ?

**МЕХАНИЗМ  
НАСЛЕДОВАНИЯ  
МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ  
БОЛЕЗНЕЙ  
ядерным  
и митохондриальным локусами**

# ДВУХЛОКУСНЫЙ МЕХАНИЗМ НАСЛЕДОВАНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Многие митохондриальные белки кодируются генами ядерного генома, синтезируются в цитоплазме, а уже затем транспортируются в митохондрии.

Поэтому мутации, нарушающие функции митохондрий, могут происходить как в митохондриальном, так и в ядерном геномах.

# ДВУХЛОКУСНЫЙ МЕХАНИЗМ НАСЛЕДОВАНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Существует предположение, что некоторые болезни МХ я МХ могут быть обусловлены воздействием **двух локусов** – ядерного и митохондриального.

**Двухлокусная модель** не исключается для **LHON** и **DEAF** (нейросенсорная потеря слуха).

В свою очередь нарушения мхДНК оказывает влияние на экспрессию ядерных генов.

Так при синдроме KSS делеция в мхДНК приводит к снижению синтеза мРНК субъединиц 6-8 АТФ-азы и наблюдается снижение синтеза мРНК бетта-субъединицы АТФ-азы, кодируемой ядерным геном.

# Существуют ли клинические случаи связанные с мутациями в мхДНК ?

1 **КАРДИОПАТИИ** различного генеза встречаются в клинике и часто наблюдаются как проявления многих МХБ когда миокардиопатия является ведущим клиническим проявлением

2 **ДИАБЕТ** с необычайной частотой обнаруживается при МХБ Около одной трети пациентов с PEO, KSS, MELAS имеют диабет второго типа и все они моложе традиционного возраста родословные больных, у которых диабет, наследуемый по материнской линии и часто сцепленный с глухотой, оказывается напрямую связан с точечными мутациями в ND1 мхДНК (включая мутацию при MELAS тРНК и в дублицированных мхДНК

3 **СТАРЕНИЕ** самая распространённая "болезнь" - Делеции в геноме мхДНК (как у пациентов с MERRF, PEO и KSS) многие симптомы МХБ (диабет, потеря слуха, деменция и мышечная слабость) отличительные признаки возраста

# Существуют ли связи других сотсоятий с мутациями в мхДНК ?

Мутационные мхДНК могут играть существенную роль в прогрессирующих симптомах поздно начинающихся

## **нейро дегенеративных болезней**

болезнь Alzheimer и (AD)

болезнь Parkinson (PD)

## **"митохондриальная болезнь старения"**

James Fleming и Bruce Amers и Anthony Linnane

Митохондрии – источники большинства свободных радикалов клетки и этот факт напрямую связан со

## **"свободно радикальной теорией старения",**

Denham Harmon их объединил в одну унитарную гипотезу.

**ПРИНОШУ ИЗВИНЕНИЯ  
ТОЙ ЧАСТИ АУДИТОРИИ,  
ДЛЯ КОТОРОЙ СОДЕРЖАНИЕ  
ДАННОЙ ЛЕКЦИИ НЕ  
ПОЛНОСТЬЮ СООТВЕТСТВОВАЛО  
ИХ ОЖИДАНИЯМ**