

Сибирский государственный медицинский университет
К Кафедра биохимии и молекулярной биологии

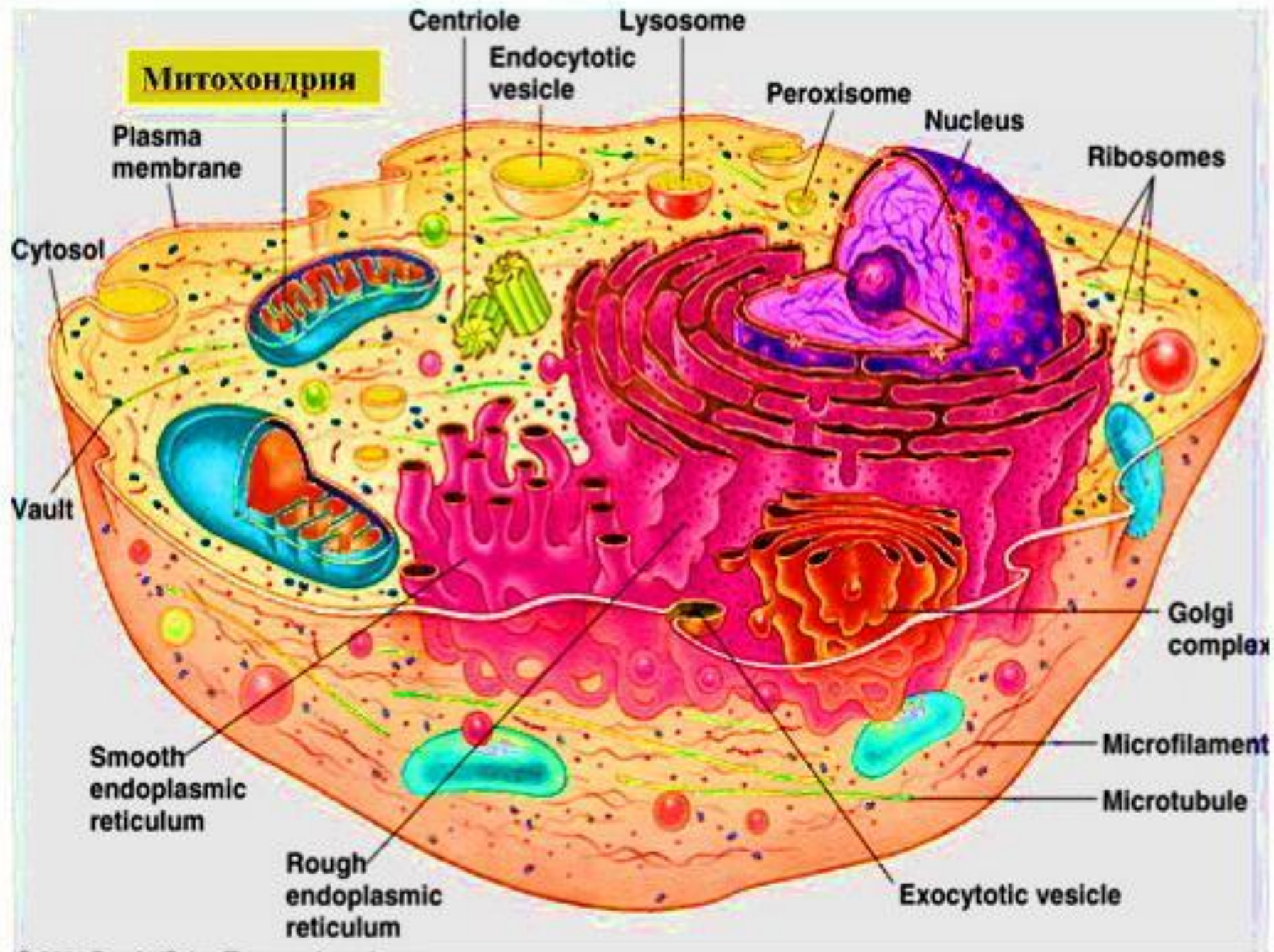
МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

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.**

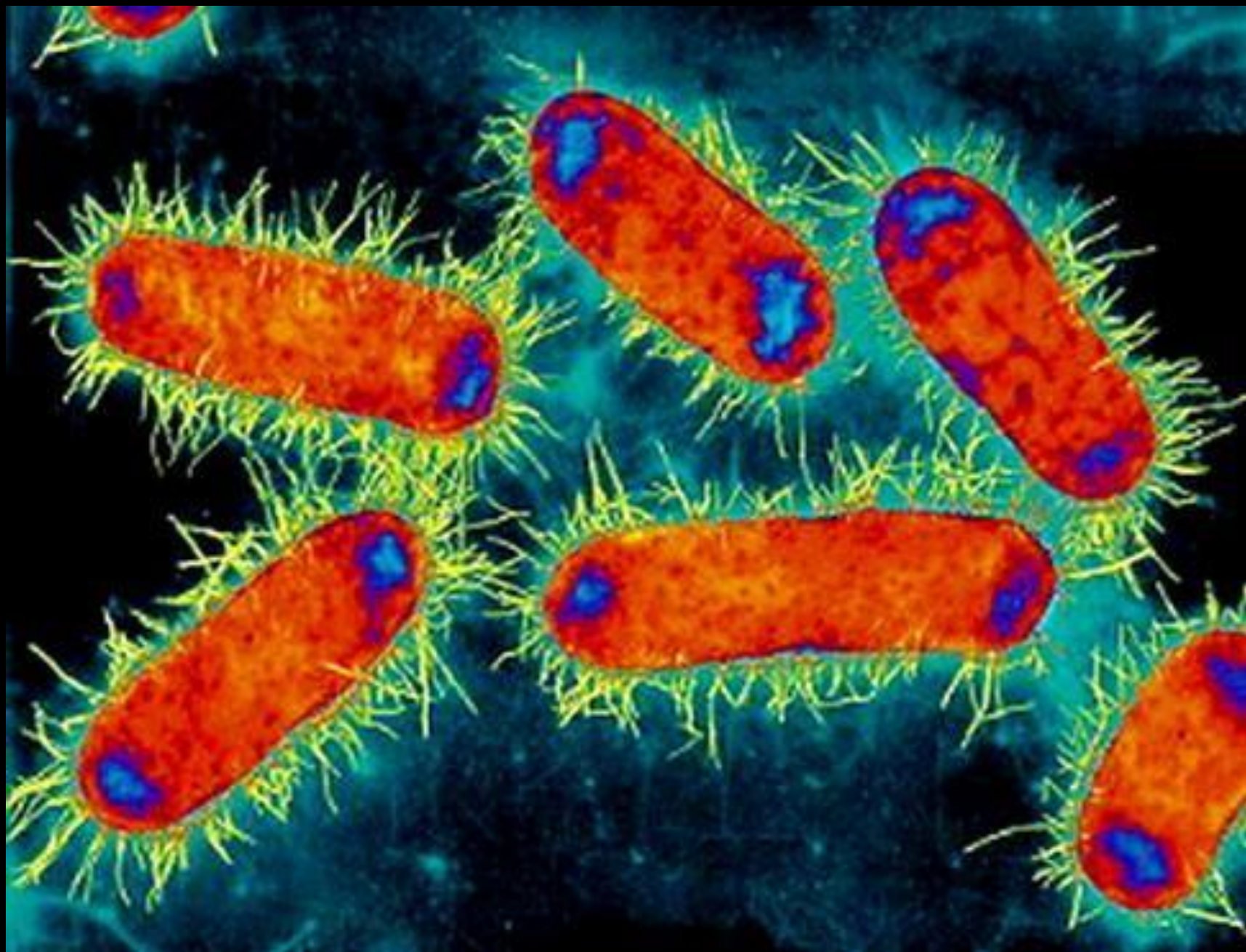
Происхождение органелл клетки

**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)

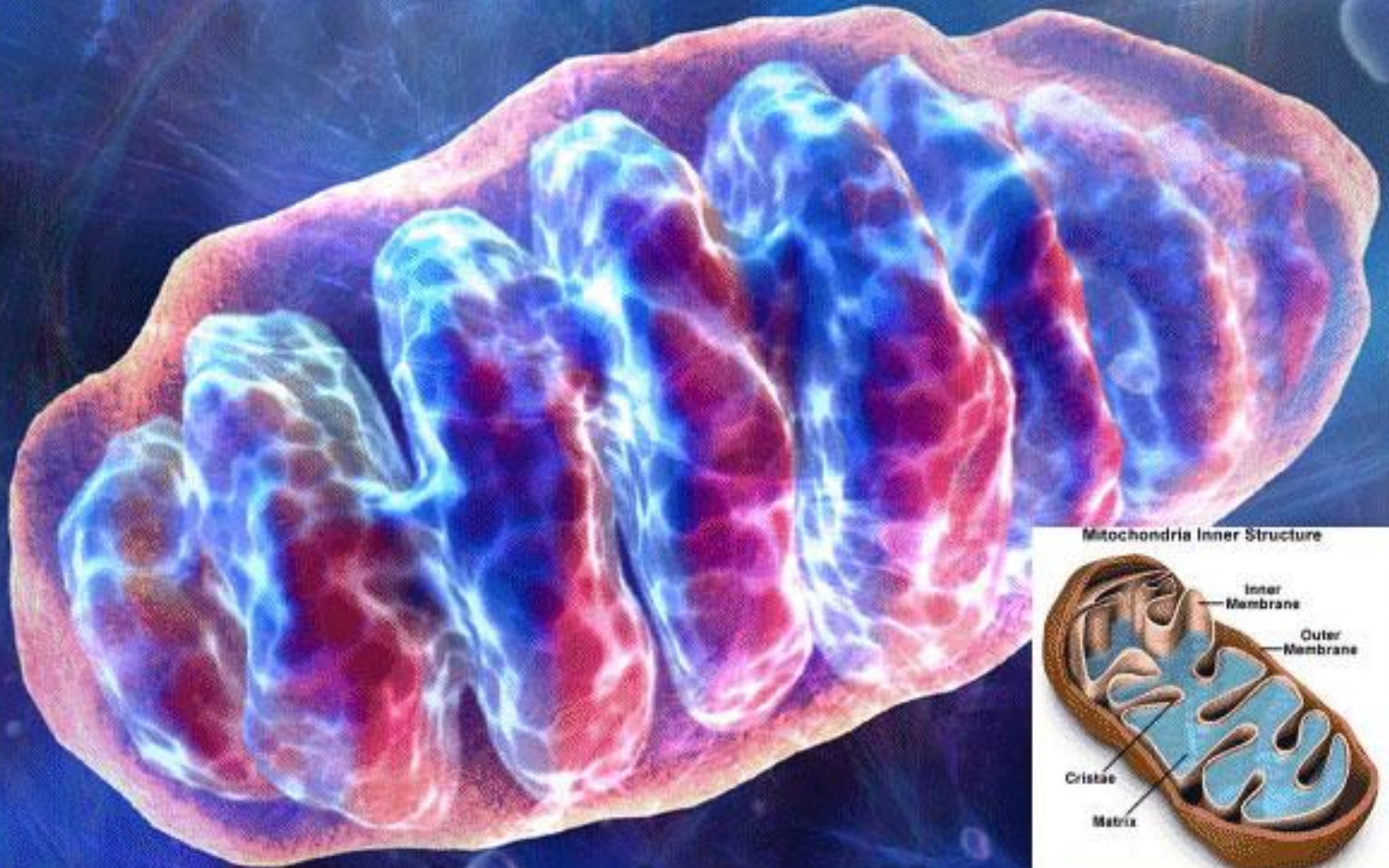
Строение митохондрий

Общий вид органеллы



Строение митохондрий

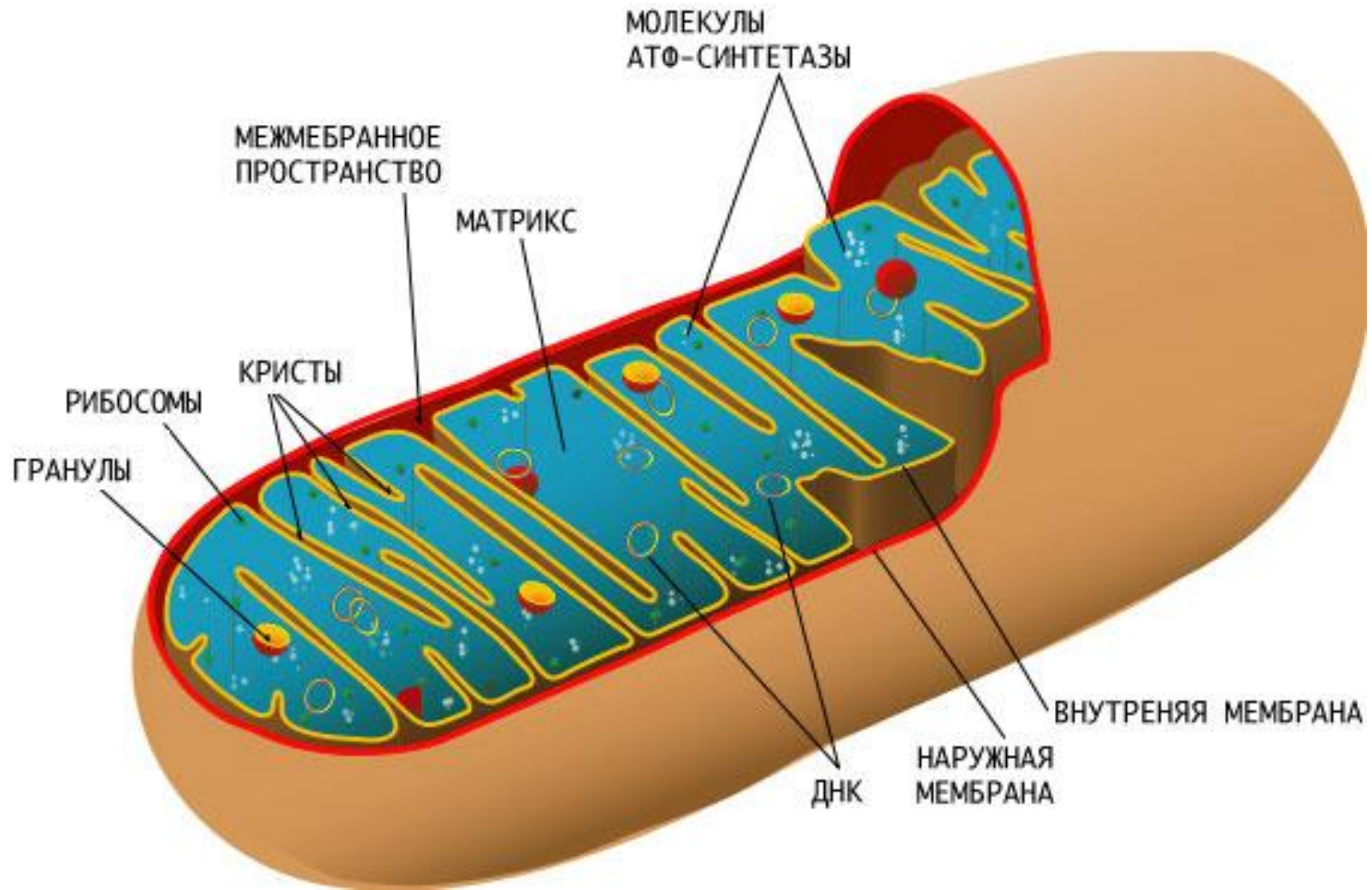
mitochondria



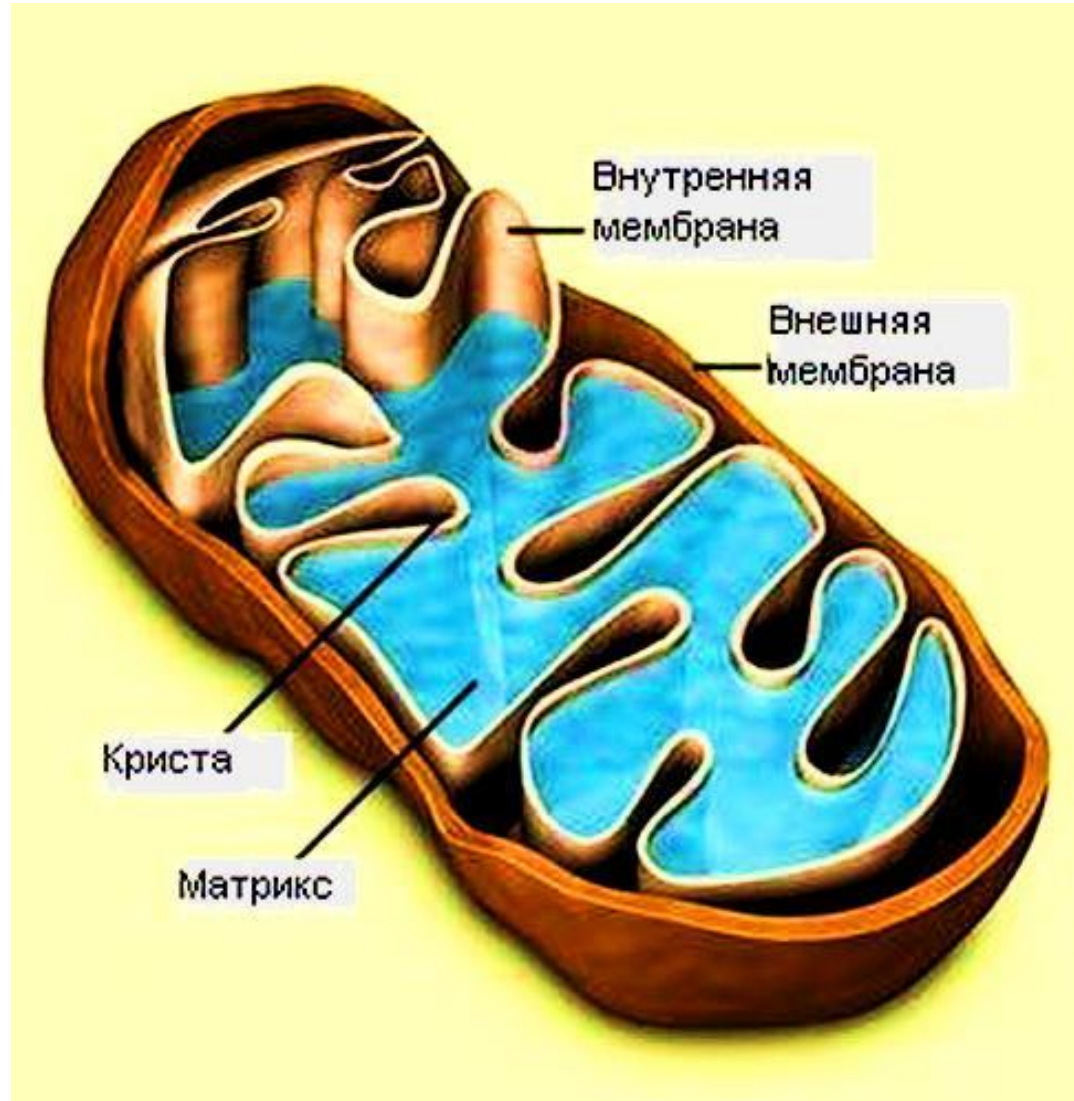
<http://www.microscopy.fsu.edu/cells/animals/mitochondria.html>

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

Строение митохондрий



Строение митохондрий



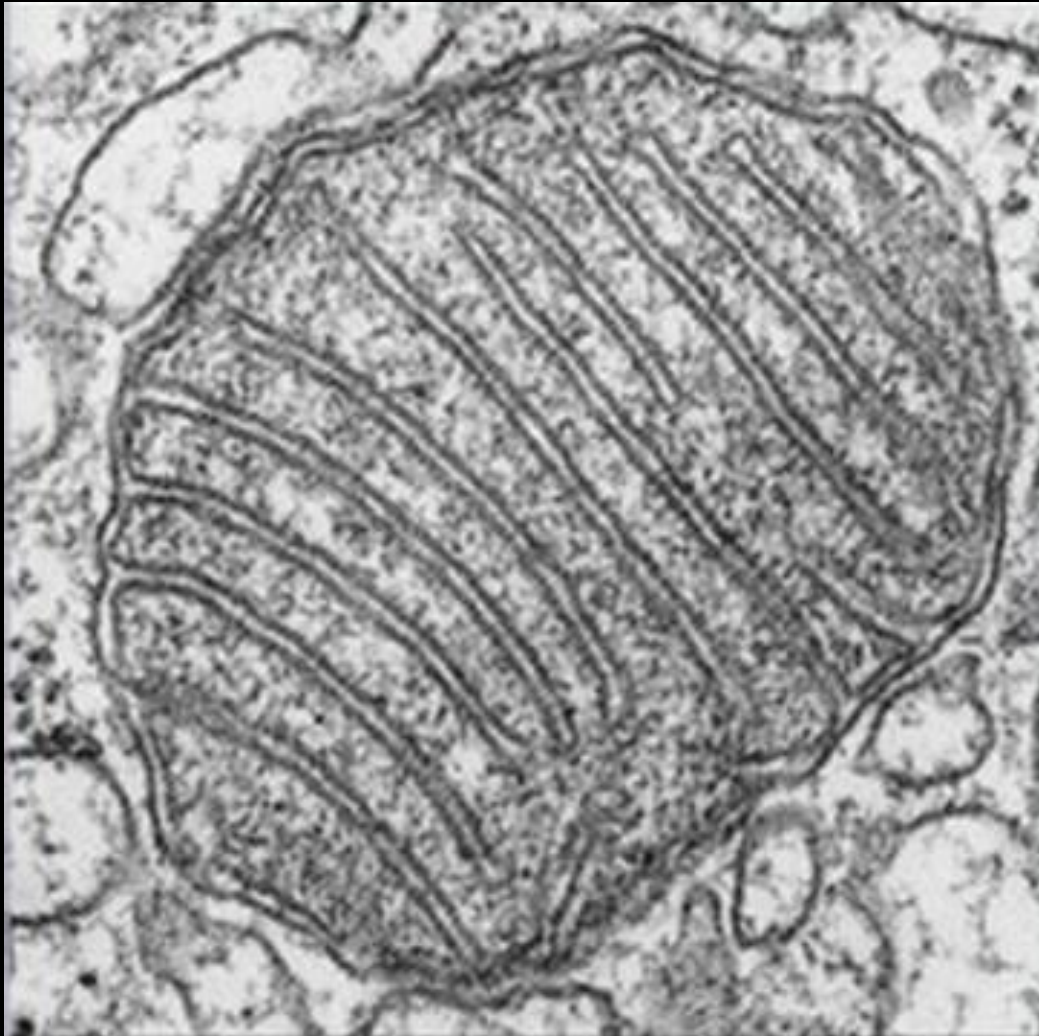
Строение митохондрий

Электронное фото



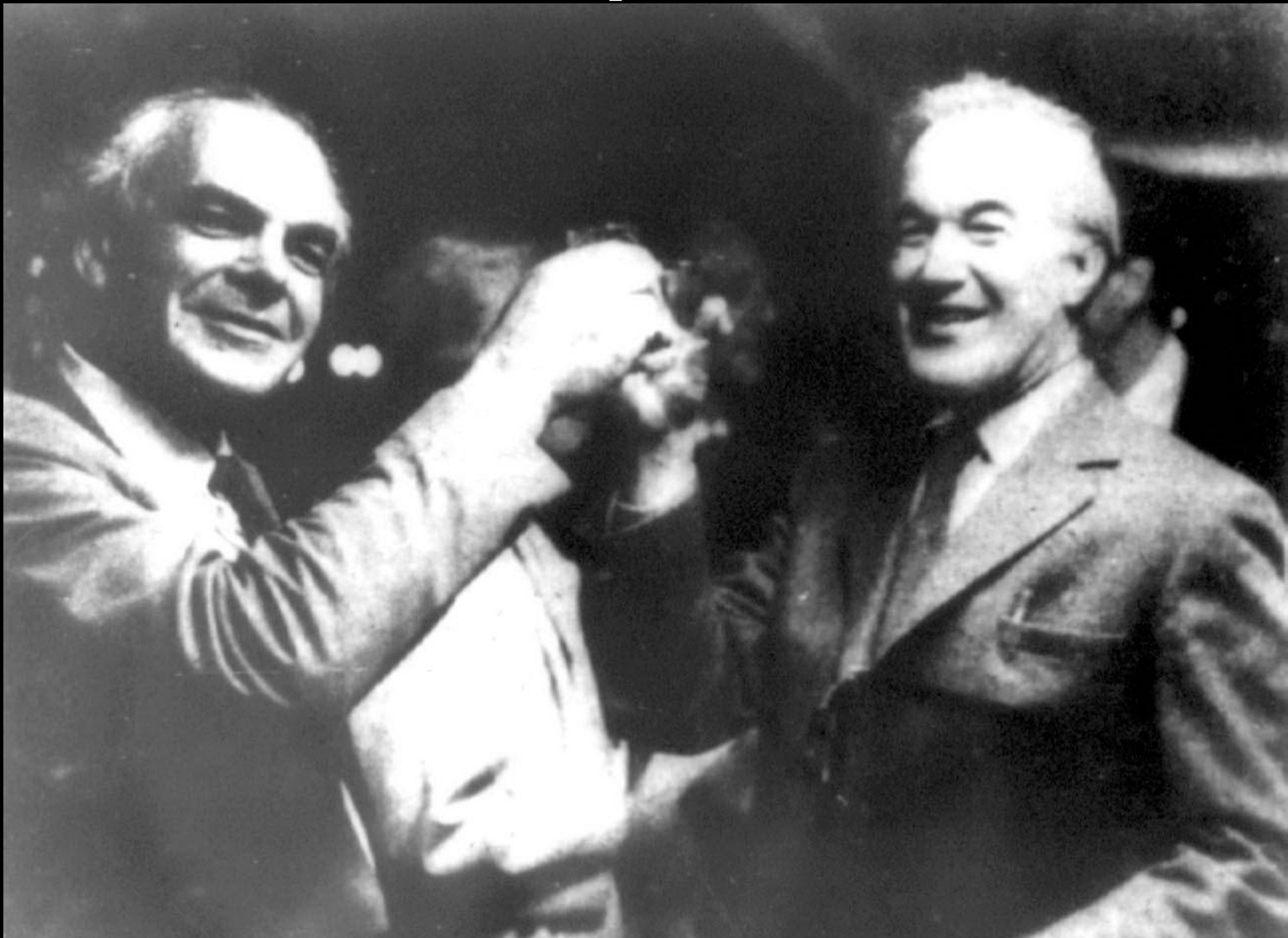
Строение митохондрий

Электронная фотография



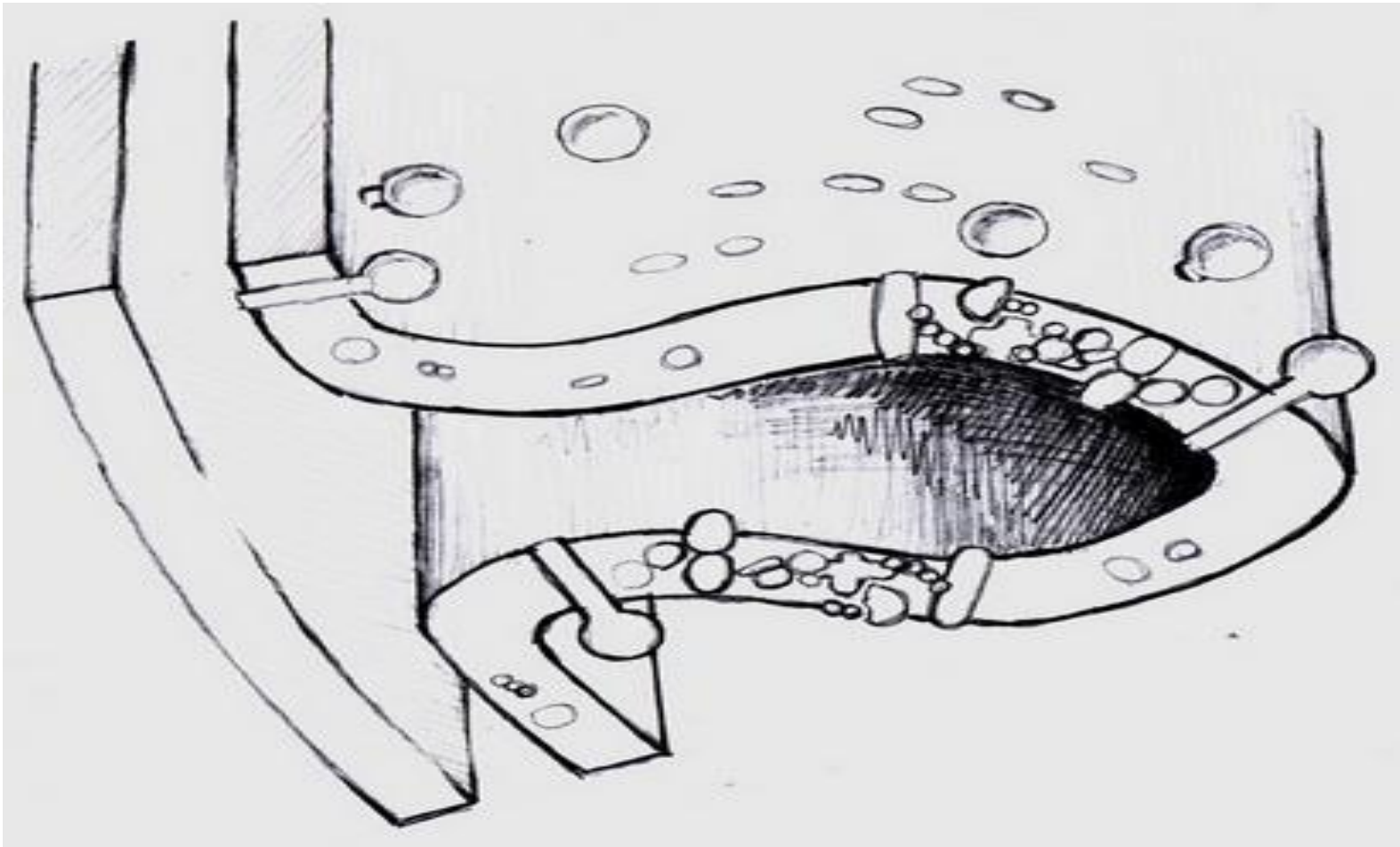
Питер МИТЧЕЛЛ

Нобелевская премия 1978 года

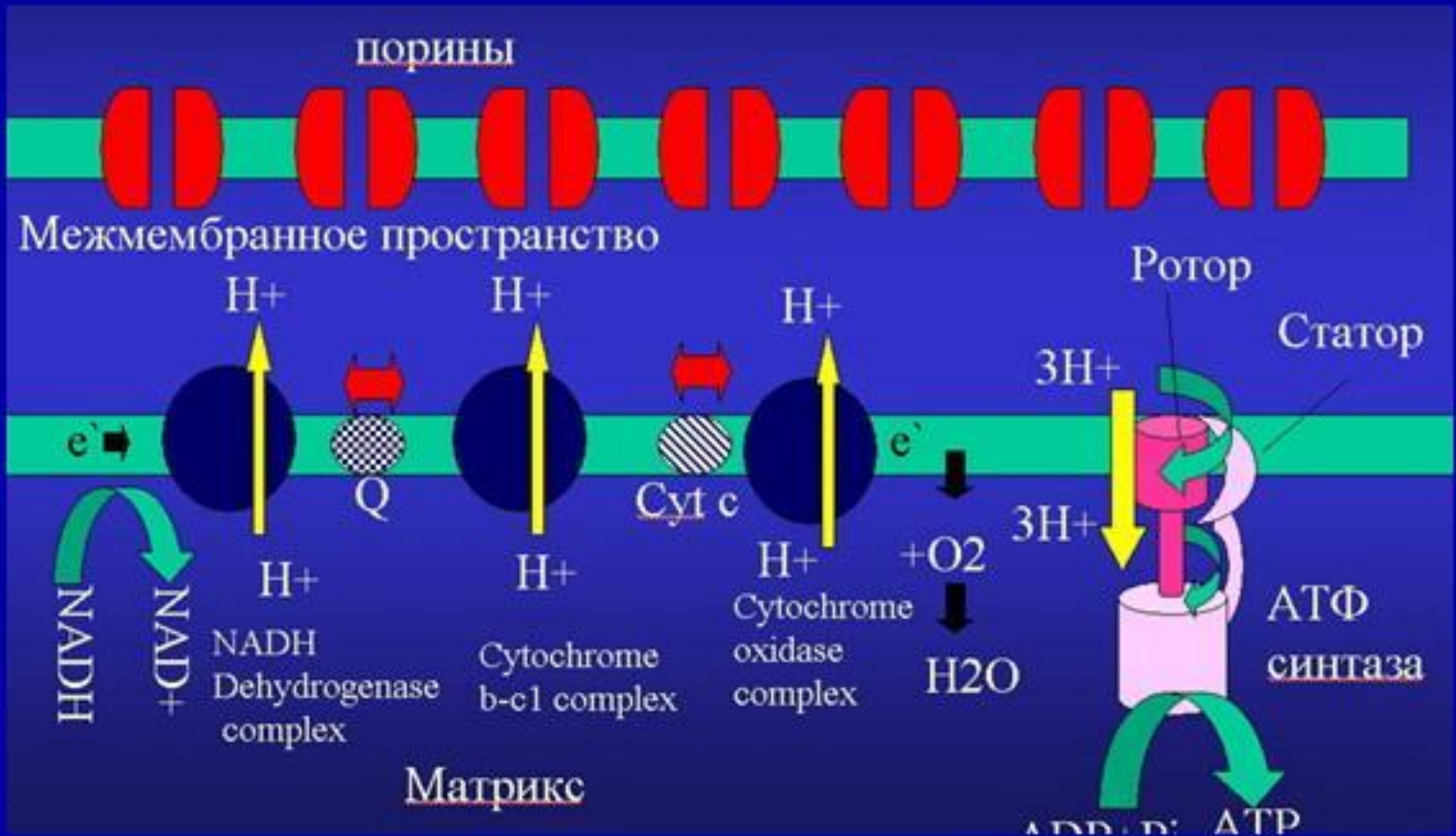


Строение митохондрий

Устройство крист



Механизм генерации энергии



Устройство дыхательной цепи

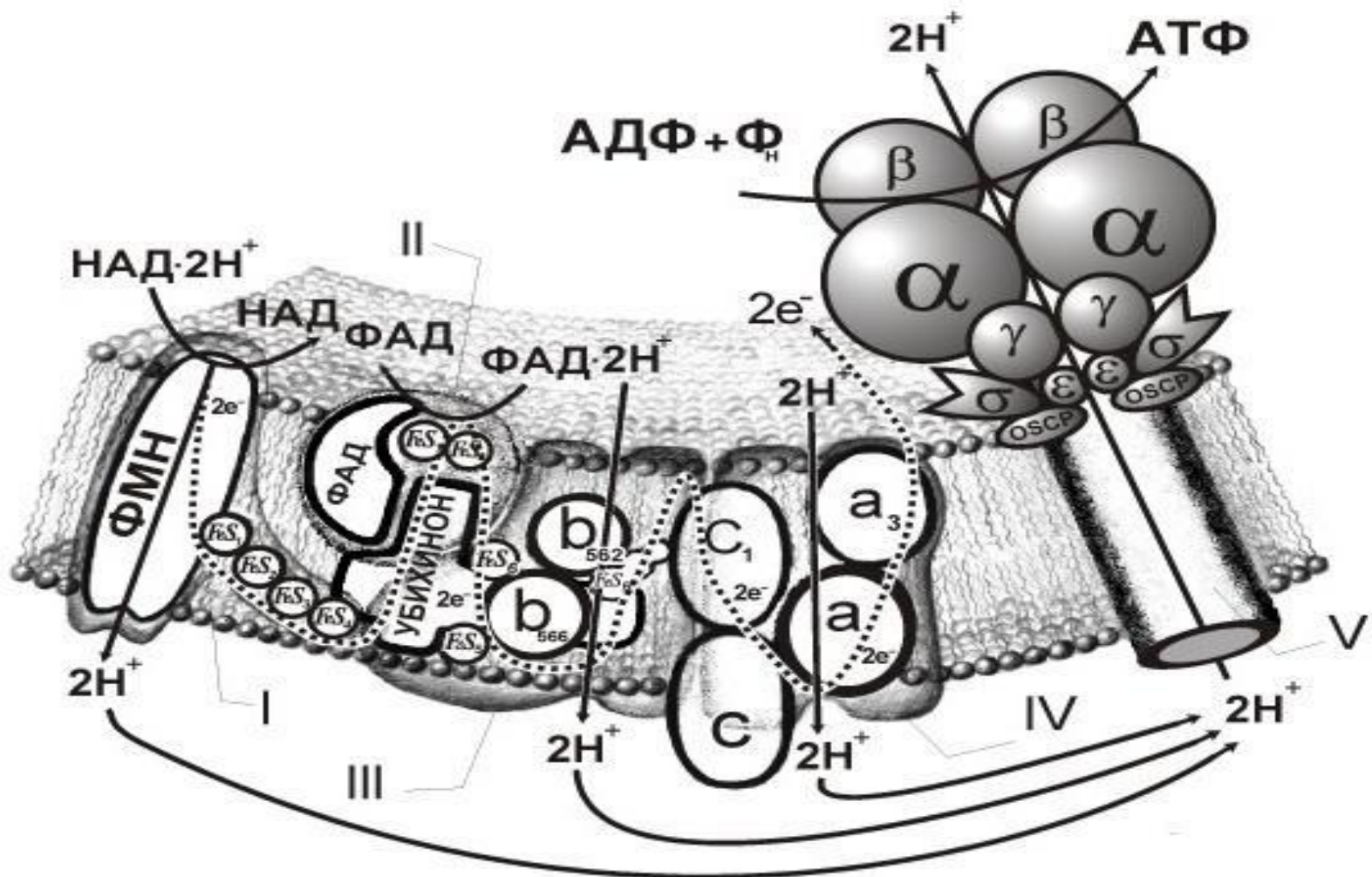


Рис. Комплексы I, II, III, IV, V дыхательной цепи митохондрий, их компоненты, связи и функции

Количество мхДНК в клетках

одна митохондрия содержит около 10 молекул мтДНК

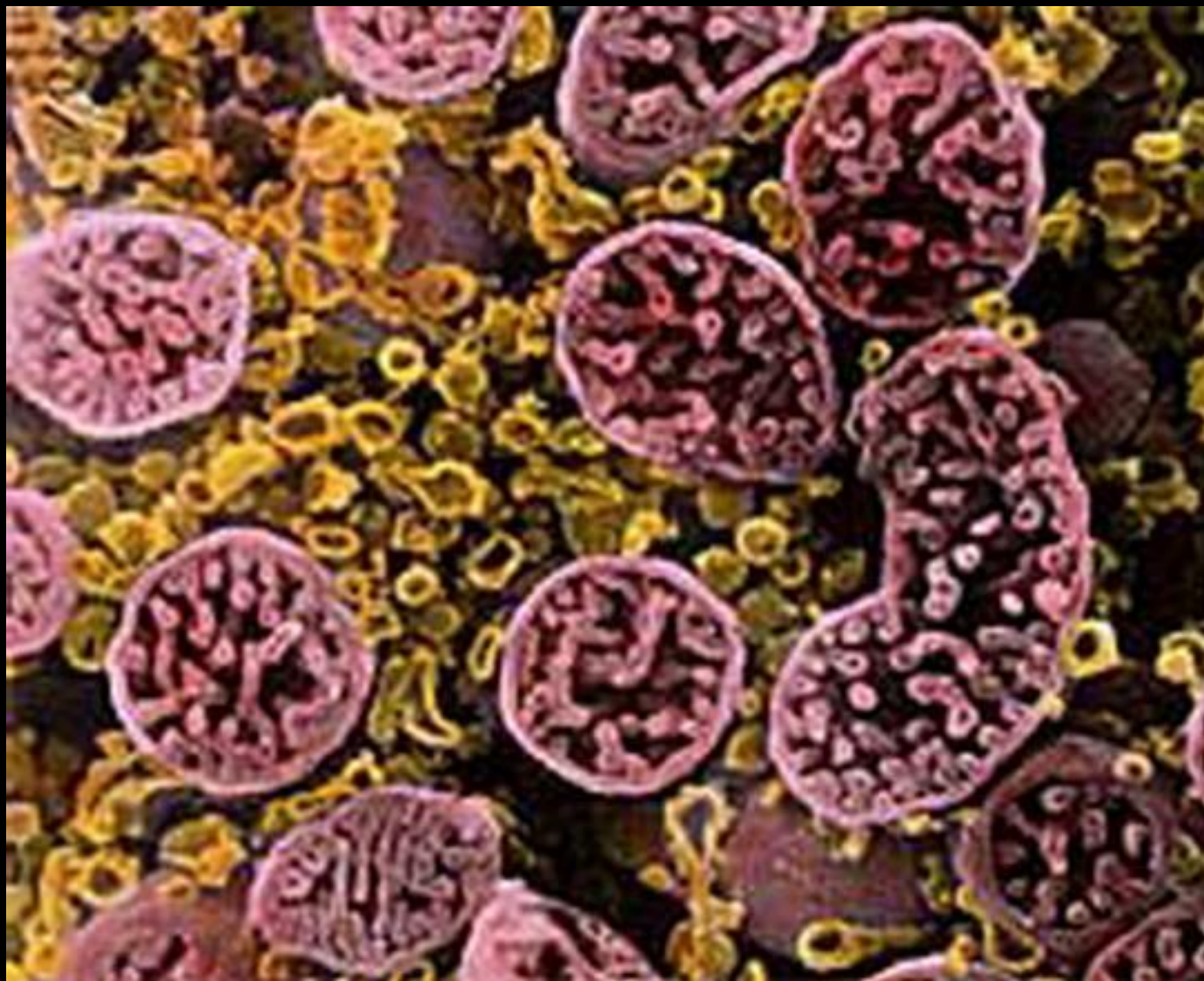
число копий мтДНК в цитоплазме зрелой яйцеклетки человека может достигать 100 000 молекул мтДНК (10 000 митохондрий в клетке)

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

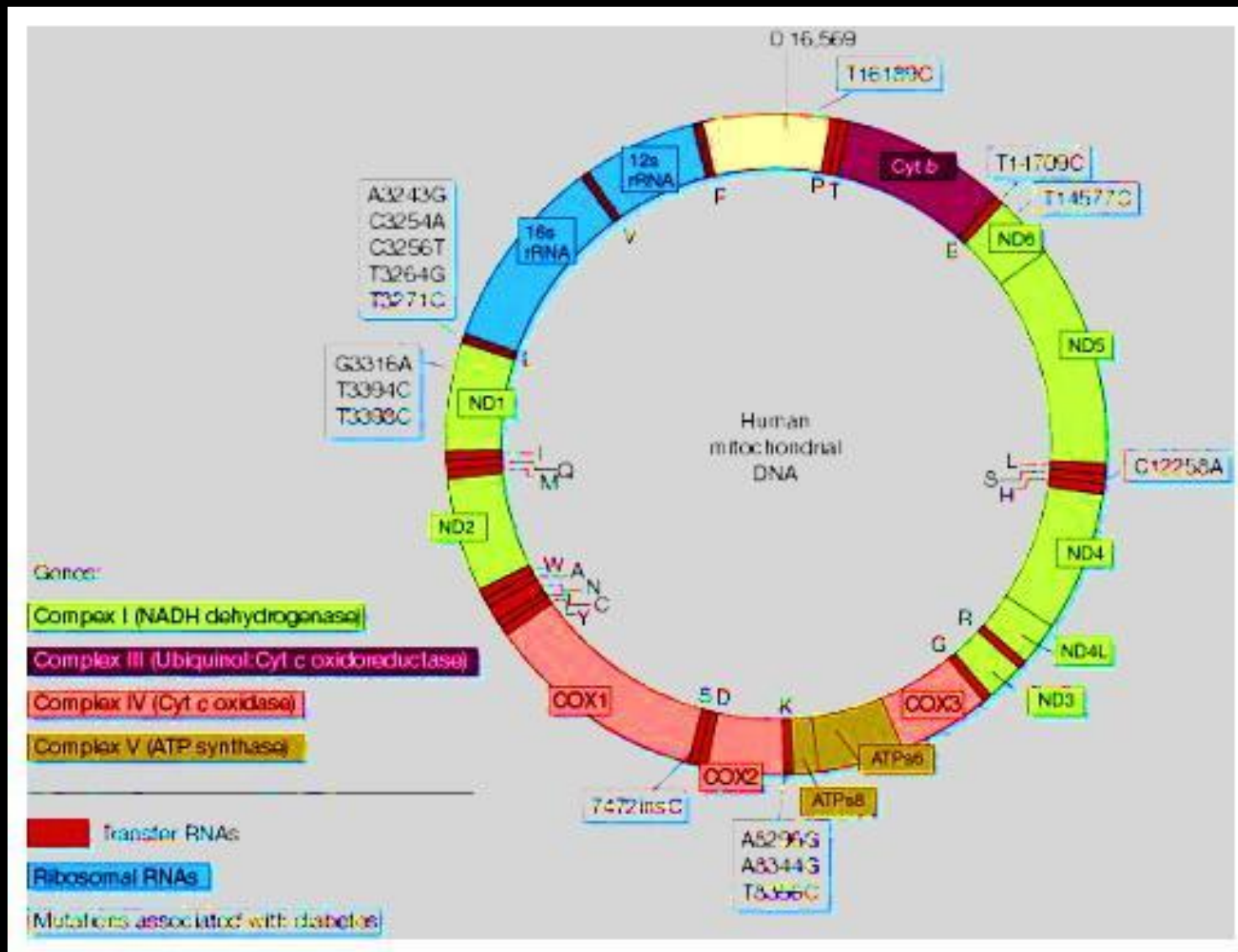


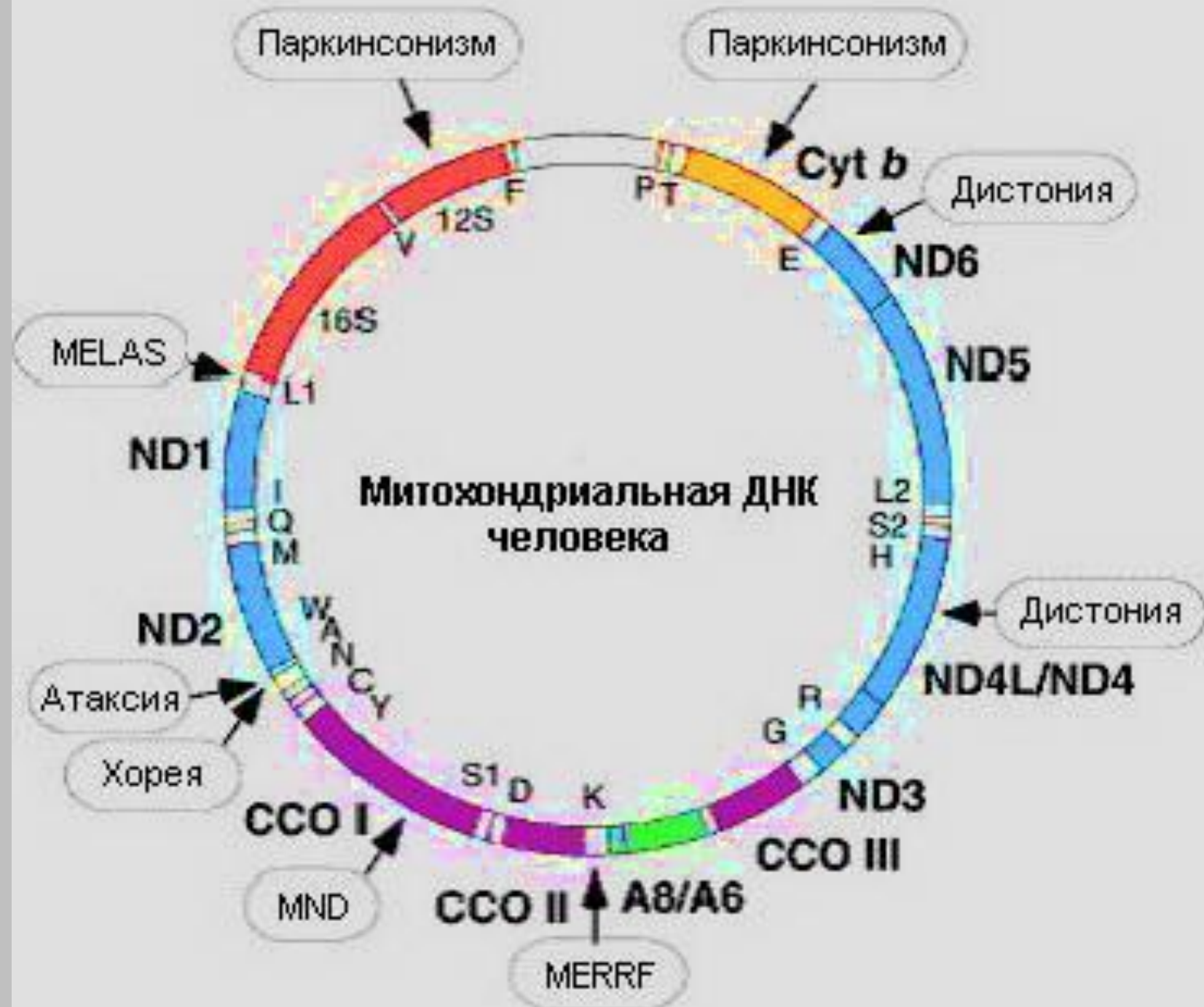
Строение ДНК митохондрий

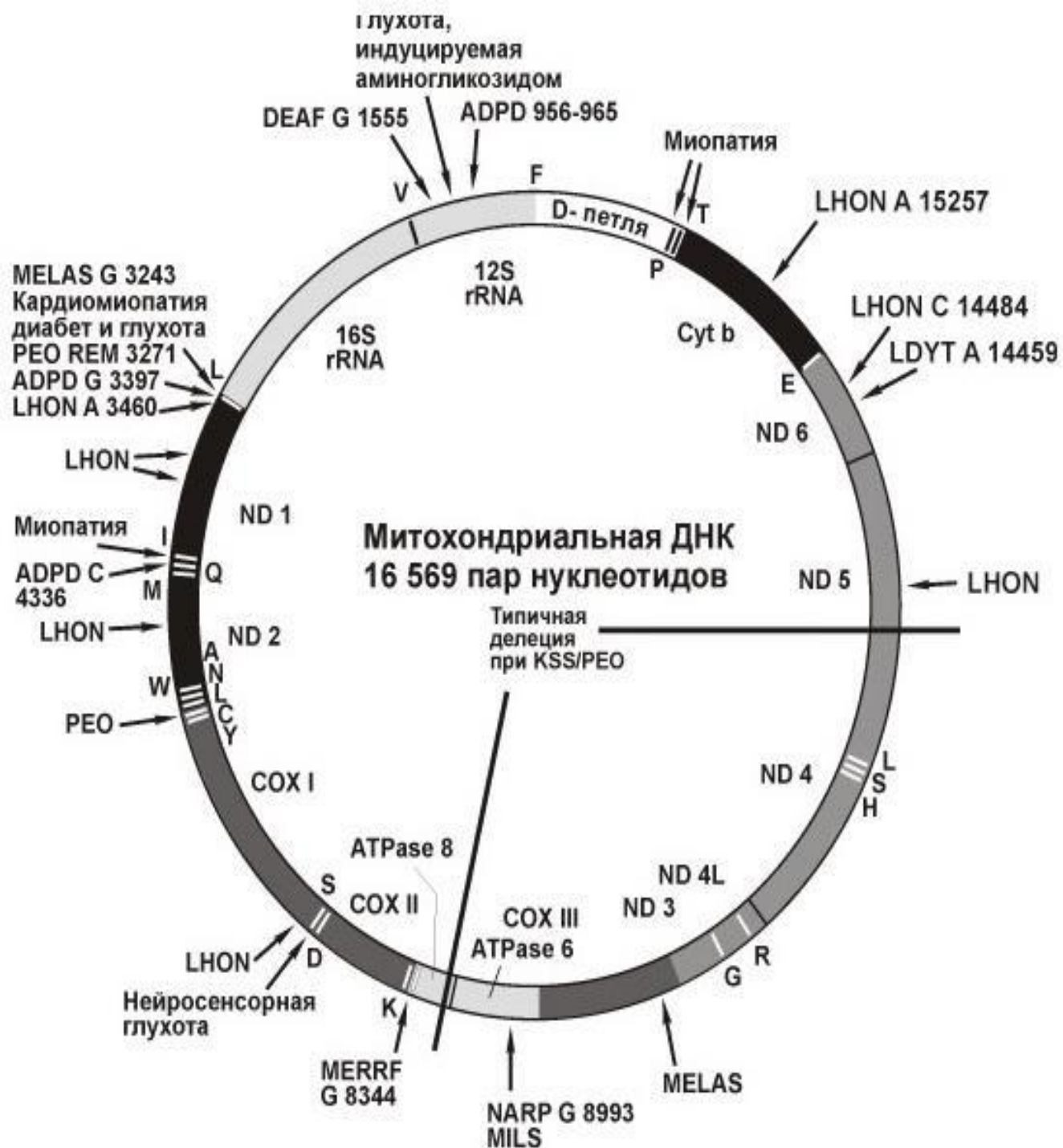
Митохондриальный геном человека был идентифицирован в 1960 году и расшифрован группой Frederick Sanger в 1981 году.

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

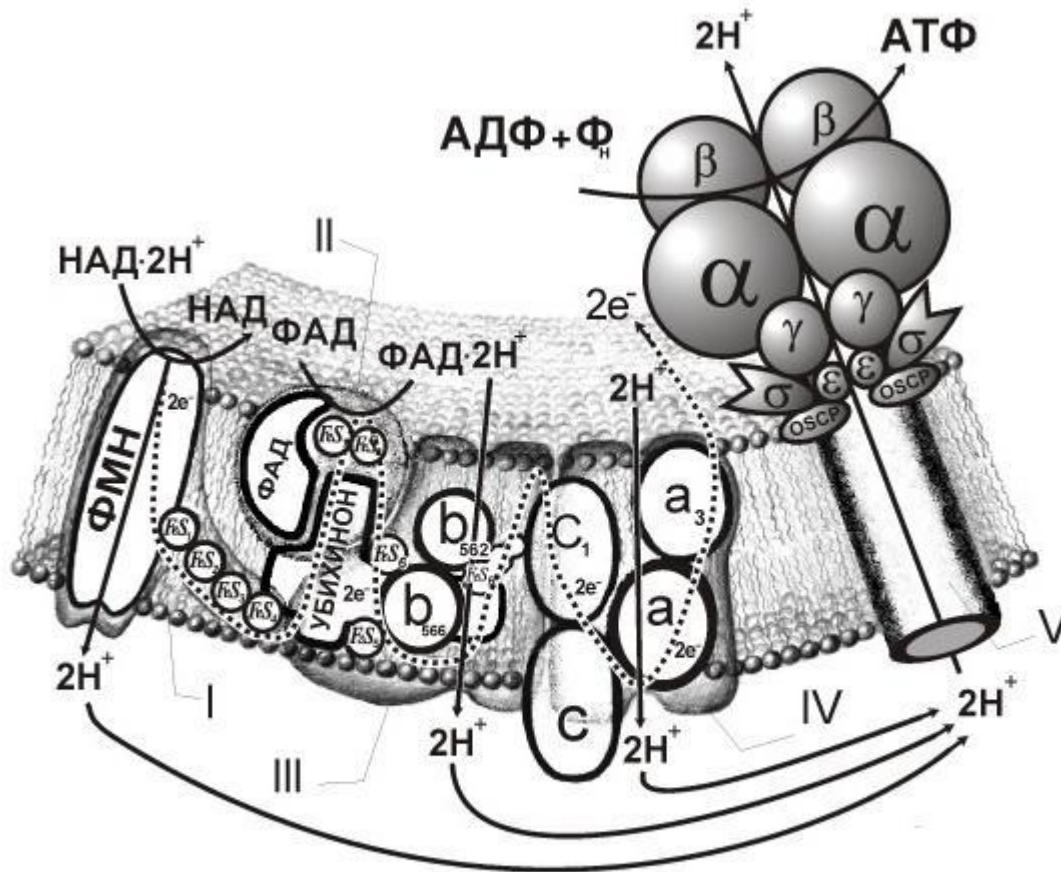


Рис. Комплексы I, II, III, IV, V дыхательной цепи митохондрий, их компоненты, связи и функции

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

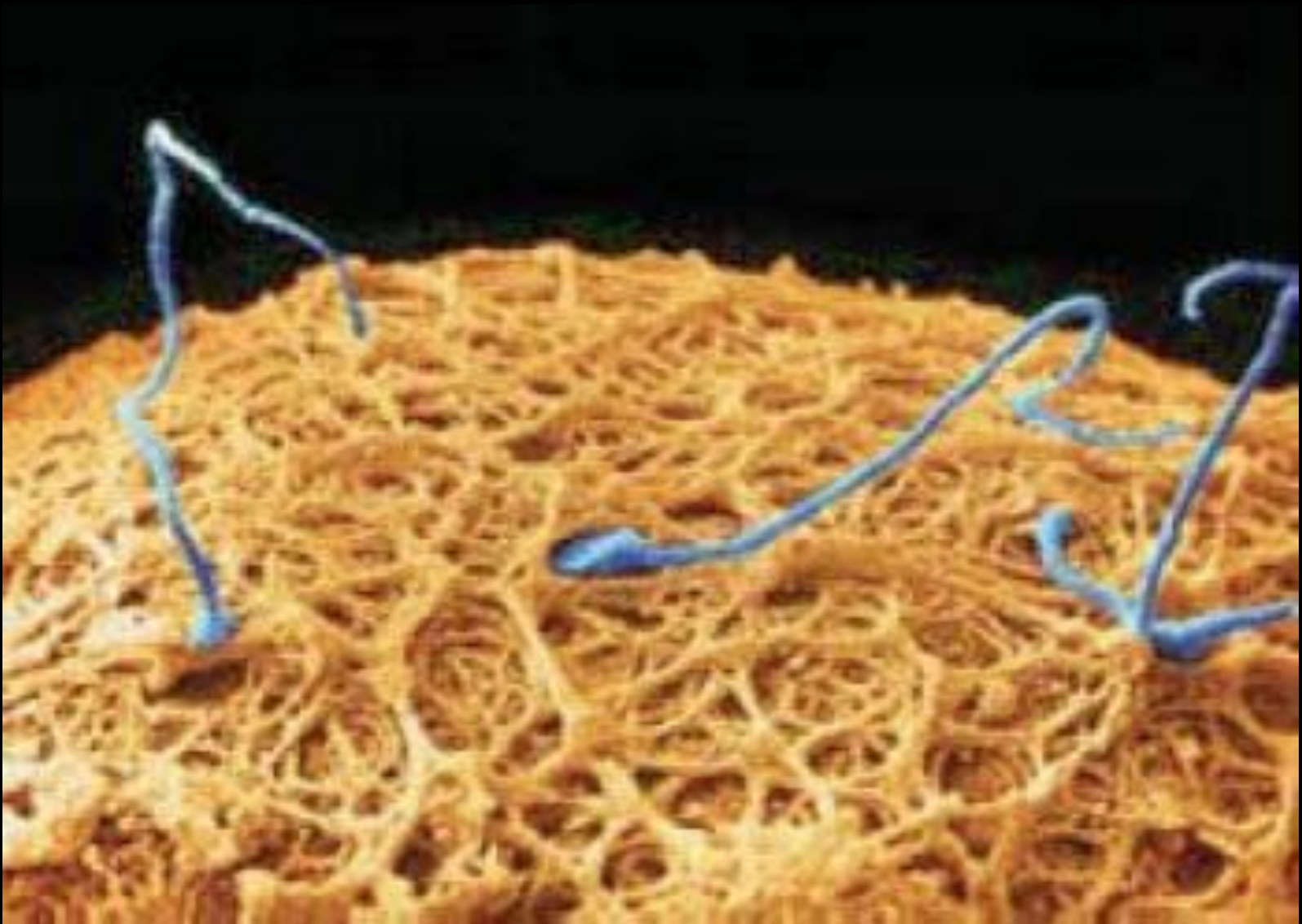
содержат 100 000 копий мхДНК, которые после оплодотворения **сохраняются**

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

одинокые проявления 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)

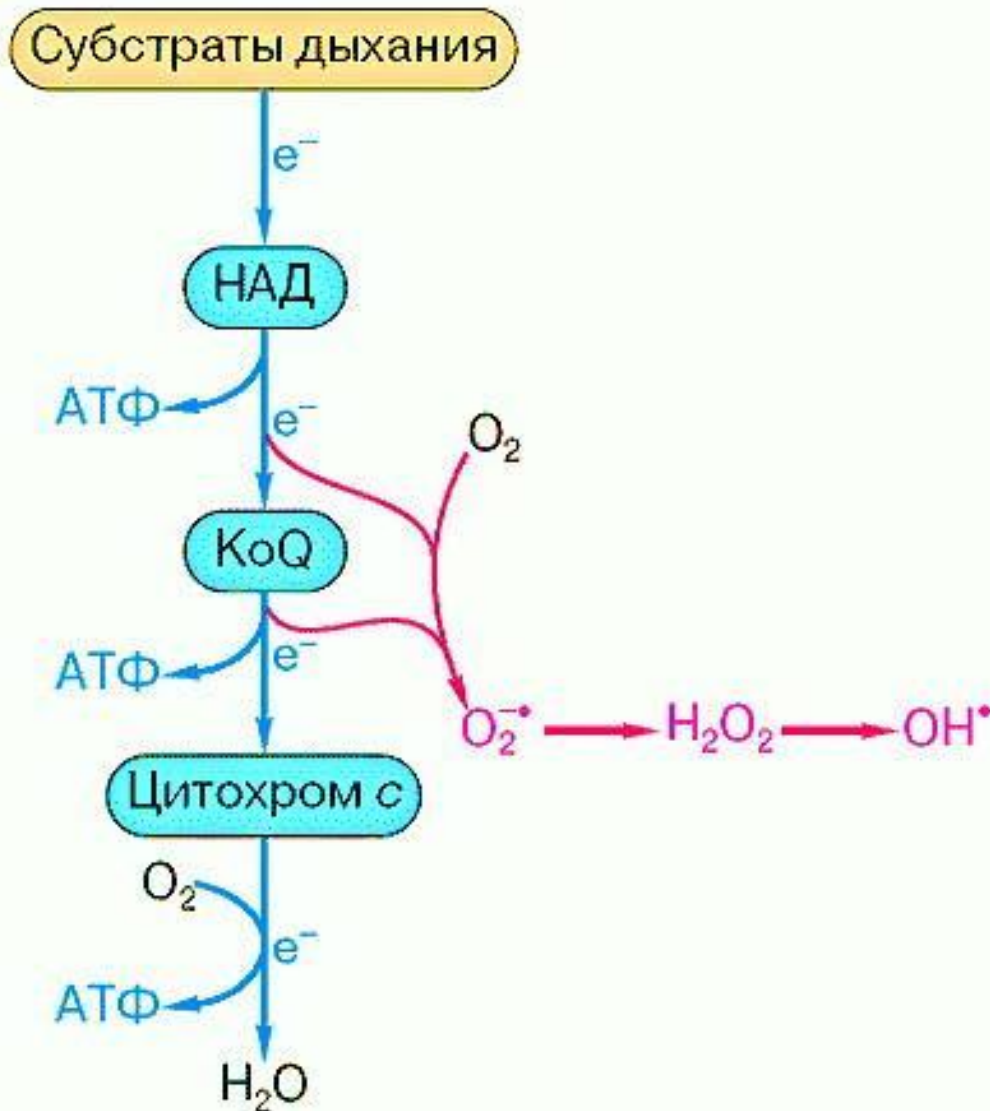
и во времени (в процессе жизни больного)
пациент может жить с одним спектром симптомов в
начале жизни и с другими симптомами
в более поздние жизненные периоды.

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**

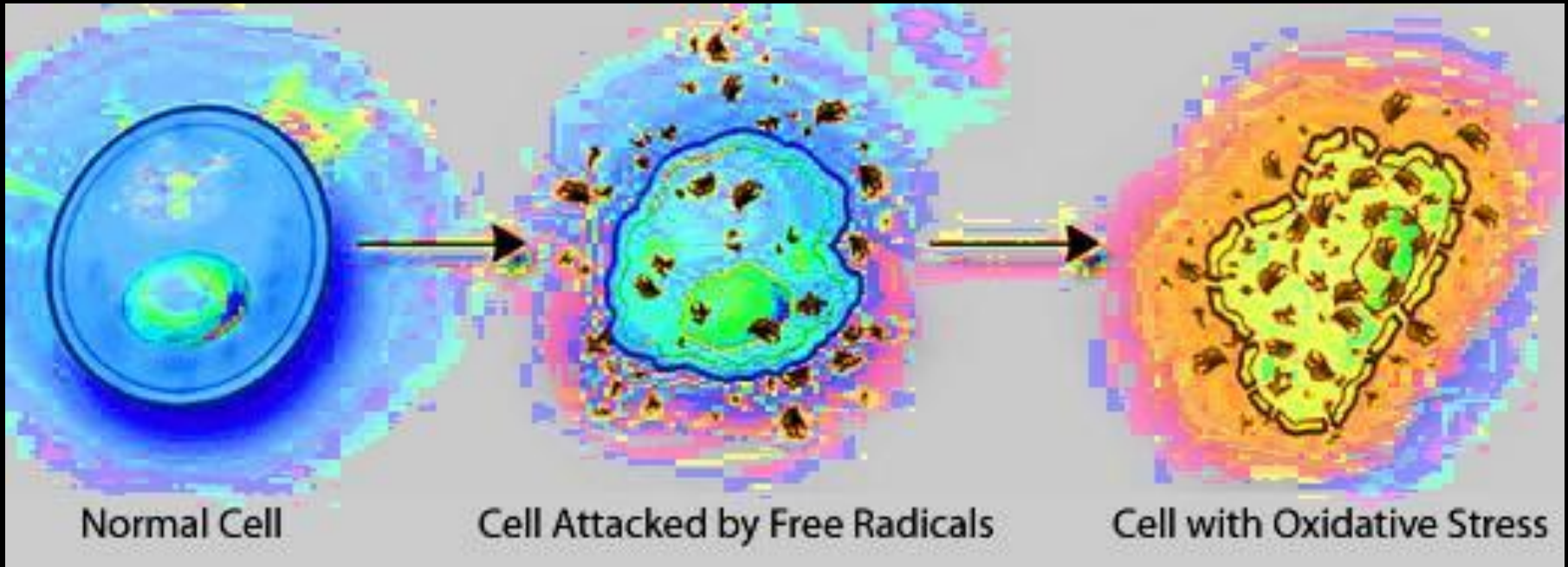
Образование свободных радикалов кислорода (АФК) в ДЦ



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
(каномицин 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 диплеция) 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**