



УДК 57.086.83+616.089.843]:616.153.922-092.4

Роль митохондриальной дисфункции в патогенезе социально-значимых заболеваний

Н. П. Судаков^{1,3}, С. Б. Никифоров¹, Г. А. Невинский⁴, Ю. М. Константинов²,
М. А. Новикова³

¹Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН

²Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН

³ГОУ ВПО Иркутский государственный университет, Иркутск

⁴Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

E-mail: npsudakov@rambler.ru

Аннотация. В статье рассматриваются механизмы участия митохондриальной дисфункции в патогенезе социально-значимых заболеваний. Установлено, что митохондриальная дисфункция формируется под воздействием свободно-радикальных процессов, белковых агрегатов в клетках, ишемии/реперфузии, токсических повреждений. Следствием нарушения митохондриальных функций является снижение уровня АТФ в клетке, увеличение продукции активных форм кислорода и активизация механизмов клеточной гибели, что способствует развитию структурно-функциональных нарушений в различных тканях и органах.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, активные формы кислорода, программированная гибель клетки, социально-значимые заболевания.

В настоящее время в патогенезе многих врожденных и приобретенных социально-значимых заболеваний выявляется тесная взаимосвязь с нарушениями функций митохондрий [10]. Предлагаются оригинальные концепции биологических механизмов старения, основанные на прогрессировании кумулятивной, возраст-зависимой дисфункции митохондрий, возникающей вследствие избыточного накопления оксидативных повреждений митохондриальной ДНК. Известно, что митохондрии играют доминирующую роль в обеспечении тканей организма энергией, генерации супероксид-радикала, реализации механизмов программированной гибели клетки (ПГК) и участвуют в депонировании внутриклеточных ионов Ca^{2+} . Это определяет центральную роль митохондрий в развитии многих патологических процессов.

Механизмы участия митохондриальной дисфункции в развитии патологических процессов. Приобретенные нарушения митохондриальных функций при различных патологических процессах, возникают преимущественно как следствие повреждения митохондриальных структур под влиянием свободно-радикальных процессов, активизации механизмов деградации митохондрий, стимуляции апоптогенных сигна-

лов, увеличения концентрации ионов кальция в цитоплазме клеток органов-мишеней (рис.).

Наиболее распространенными факторами, инициирующими данные процессы, являются нарушения липидного обмена, гипергликемия, формирование белковых агрегатов в клетках, ишемия/реперфузия, токсические повреждения. Существуют наследственные заболевания, ассоциированные с врожденными мутациями в митохондриальном геноме.

Основным следствием нарушения энергетического обмена в митохондриях является нарушение синтеза АТФ и подавление β -окисления липидов. Показано, что существует определенный пороговый уровень для снижения внутриклеточного содержания АТФ, после достижения которого, начинается резкое подавление любых энергозависимых процессов в клетке [2]. Известно, что нарушение переноса электронов между компонентами дыхательной цепи сопровождается генерацией митохондриями супероксидного радикала ($O_2^{\cdot-}$). Продукцируемый митохондриями $O_2^{\cdot-}$, способствует активизации процессов перекисного окисления липидов, оксидативных повреждений белков и нуклеиновых кислот. Увеличение продукции митохондриями активных форм кислорода может оказать на клетку не только повреждающий, но и дизрегуляторный эффект.

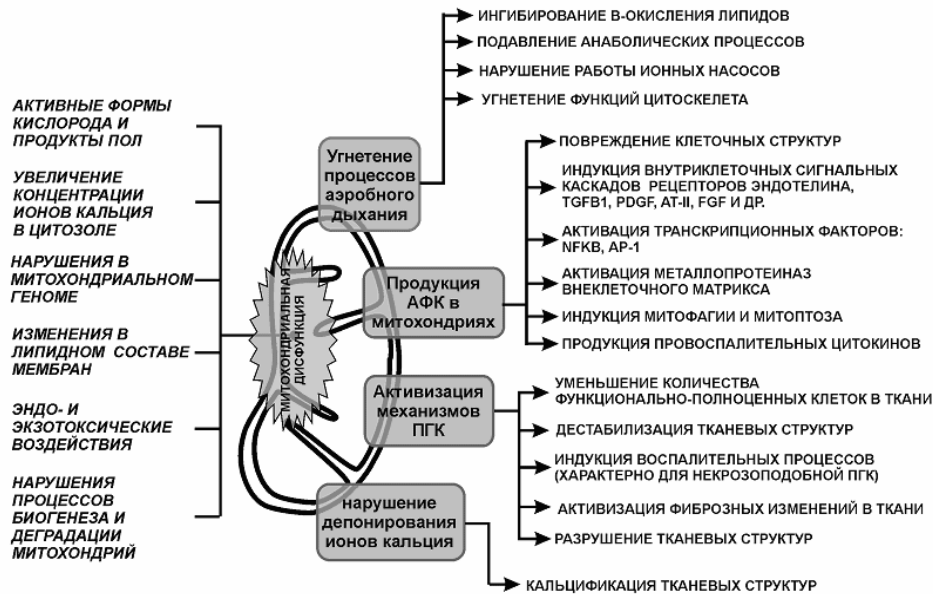


Рис. Факторы развития митохондриальной дисфункции и механизмы ее участия в патологических процессах

Установлено, что активные формы кислорода принимают участие в передаче внутриклеточных сигналов рецепторов для эндотелина, TGF- β 1, PDGF, AT-II, FGF-2, изменяют активность различных транскрипционных факторов, включая NF- κ B, AP-1 [4]. Митохондрии считаются основным звеном, интегрирующим различные сигналы, активизирующие и подавляющие процесс программированной гибели клетки (аутофагия, апоптоз, некроз). Открытие митохондриальных пор (MAP и PTP) приводит к выходу из митохондрий цитохрома C, эндонуклеазы G и AIF, ингибиторов антиапоптотических белков (Smac/DIABLO, Omi/HtrA2) и предшественников каспаз (прокаспаза-2, -3, -9). Считается, что «выбор» клеткой активизации механизмов той или иной формы ПГК определяется количеством открытых пор в митохондриях: при минимальном количестве открытых PTP активизируется аутофагия, среднее их количество способствует инициации апоптоза, а тотальное – некроза [1]. В целом, рассмотренные выше механизмы могут способствовать активизации в ткани воспалительного процесса, развитию гипертрофических и фиброзных изменений, дестабилизации тканевых структур.

Социально-значимые заболевания, ассоциированные с митохондриальной дисфункцией. Значимость нарушений митохондриальных функций в патогенезе различных заболеваний наиболее объективно доказывается существованием патологических процессов, ассоциированных с врожденными мутациями в митохондриальной ДНК: синдром Пирсона, синдром

Kearns-Sayre, глухота, сахарный диабет, кардио- и миопатии, синдромы LHON, MELAS, MERRF, NARP и CPEO. К наследственным митохондриальным заболеваниям относятся также патологические процессы, ассоциированные с мутациями ядерных генов митохондриального генома: аутосомальная доминантная прогрессирующая офтальмоплегия, митохондриальная нейро-гастроинтестинальная энцефаломиопатия, миопатия, энцефалопатия с печеночной недостаточностью, синдром Leigh, глухота, кардиоэнцефаломиопатия, тубулопатия [7].

Установлено, что патологические процессы, в основе которых лежат нарушения транспорта, деградации и агрегации различных белков, сопровождаются митохондриальной дисфункцией. К таким заболеваниям относят нейродегенеративные процессы (болезнь Альцгеймера, амиотрофический латеральный склероз, рассеянный склероз, хорея Хантингтона, Паркинсонизм) [6]. Нарушения митохондриальных функций способствуют прогрессированию повреждений гепатоцитов при токсических повреждениях печени, алкогольных и неалкогольных стеатогепатитах, развитию фиброза [5]. В этой связи можно предположить, что прогрессирующее повреждение митохондрий в клетках печени могут способствовать ослаблению в этом органе механизмов регуляции метаболизма и транспорта липидов и, как следствие, прогрессированию дислипотеинемии. Установлена возможность участия повреждения митохондрий в развитии дисфункции эндотелия, активизации процессов

ПГК в атеросклеротических бляшках, что приводит к нарушению их стабильности, инициации локального тромбогенеза [9]. Показано, что при сахарном диабете повреждение митохондрий, опосредованное токсическими эффектами избыточной концентрации глюкозы, может способствовать структурным и функциональным нарушениям различных органов и тканей, включая островки Лангерганса [8]. Нарушения функций митохондрий являются одной из основных причин развития повреждений в тканях и органах после воздействия ишемии [2]. В настоящее время показано участие митохондриальной дисфункции в прогрессировании приобретенных нарушений при постинфарктных и постинсультных состояниях [10]. Не вызывает сомнений, что повреждение митохондрий является одной из доминирующих причин развития повреждений в трансплантированных органах после воздействия на них тепловой ишемии. Очевидно, что при постреанимационной болезни, митохондриальная дисфункция, сформировавшаяся после умирания и оживления организма, играет важную роль в развитии нарушений взаимодействия между клетками, тканями и органами [4].

Заключение

Таким образом, наряду с исключительно важной ролью в жизнедеятельности клетки, митохондрии обладают по отношению к ней достаточно высоким разрушающим потенциалом. Повреждение митохондрий может способствовать развитию дефицита энергии в клетке, активизации свободнорадикальных процессов и инициации механизмов программированной клеточной гибели. Нарушение митохондриальных функций является универсальным патологическим механизмом, задействованным в развитии большого числа различных патологических процессов, ассоциированных с продукцией свободных радикалов и ишемией/реперфузией. Большой интерес представляет возможность косвенного влияния митохондриальной дисфункции на развитие атеросклероза и сахарного диабета, вследствие ослабления резистентности организма к этим патологическим процессам. По всей видимости, этот механизм является дополнительным патогенетическим звеном в развитии различных заболеваний. Можно предположить, что постепенное накопление повреждений в мтДНК в тканях создает предпосылки для развития в них различных нарушений после достижения определенного «порогового уровня»

повреждений в мтДНК. Значительный интерес представляет изучение механизмов регуляции на уровне митохондрий «выбора» формы ПГК (аутофагия, апоптоз, или некроз), вследствие неоднозначного эффекта различных форм ПГК на тканевые структуры. Безусловно, дальнейшее изучение значения митохондриальной дисфункции в развитии различных патологических процессов будет способствовать формированию более целостной картины их патогенетических механизмов и разработке новых оригинальных технологий профилактики и лечения данных заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Интеграционного комплексного проекта Президиума СО РАН № 5.1 и гранта РФФИ 05-04-22004-НЦНИ.

Литература

1. Бра М. Митохондрии в программированной гибели клетки: различные механизмы гибели / М. Бра, Б. Квинан, С. А. Сузин // Биохимия. – 2005. – Т. 70, № 2. – С. 284–93.
2. Лукьянова Л. Д. Дизрегуляция аэробного энергетического обмена – типовой патологический процесс / Л. Д. Лукьянова // Дизрегуляционная патология. – М. : Медицина, 2002. – С. 188–215.
3. Мороз В. В. Постанимационная болезнь как дизрегуляционная патология / В. В. Мороз // Дизрегуляционная патология. – М. : Медицина, 2002. – С. 233–259.
4. Турпаев К. Т. Активные формы кислорода и экспрессия генов. / К. Т. Турпаев // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 3. – С. 339–352.
5. Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity / W. M. Lee // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 474–485.
6. Leegwater-Kim J. The paradigm of Huntington's disease: therapeutic opportunities in neurodegeneration. / J. Leegwater-Kim, J.-H. J. Cha // NeuroRx. – 2004. – Vol. 1. – P. 128–138.
7. Mitochondrial diseases – an expanding spectrum of disorders and affected genes / J.-C. Kleist-Retzow [et al.] // Exp. Physiol. – 2003. – Vol. 88. – P. 155–166.
8. Robertson R. P. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes / R. P. Robertson // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 42351–42354.
9. Warnholtz A. When sleeping beauty turns ugly: mitochondria in hypoxia. / A. Warnholtz, M. Wendt, T. Munzel // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – Vol. 22. – P. 525–527.
10. Xu C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. / C. Xu, B. Bailly-Maitre, J. C. Reed // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 2656–2664.

The role of mitochondrial dysfunction in socially significant diseases pathogenesis

N. P. Sudakov^{1, 3}, S. B. Nikiforov¹, G. A. Nevinsky⁴, Yu. M. Konstantinov², M. A. Novikova³

¹Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery of Eastern-Siberian Department of SB RAMS

²Siberian Institute of Physiology and Biochemistry of Plants SB RAS

³Irkutsk State University, Irkutsk

⁴Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

Abstract. In this article are reviewed the mechanisms of mitochondrial dysfunction participation in socially significant diseases pathogenesis. It is established, that main factors of mitochondrial dysfunction development are free radicals, ishaemia/reperfusion, toxic damages. The main consequences of mitochondrial dysfunction are ATP deficiency, reactive oxygen species production, and programmed cell death activation. This promotes development of structural and functional disturbances in different tissues and organs.

Key words: mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species, programmed cell death, socially significant diseases.

Судаков Николай Петрович
 Научный центр реконструктивной
 и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН
 664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100
 кандидат биологических наук
 научный сотрудник отделения экспериментальной
 хирургии с виварием
 тел. (395 2) 46–95–66, факс (395 2) 46–95–66
 E-mail: npsudakov@rambler.ru

Sudakov Nikolay Petrovitch
 Scientific Center of reconstructive and restorative
 surgery of Eastern-Siberian Department of SB RAMS
 664079, Irkutsk, 100, Yubileiny
 Ph. D. in Biology, research scientist,
 Branch of Experimental Surgery
 phone: (395 2) 46–95–66, fax: (395 2) 46–95–66
 E-mail: npsudakov@rambler.ru

Никифоров Сергей Борисович
 Научный центр реконструктивной
 и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН
 664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100
 доктор медицинских наук
 старший научный сотрудник отделения
 экспериментальной хирургии с виварием
 664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100
 тел. (395 2) 46–95–66, факс (395 2) 46–95–66

Nikiforov Sergey Borisovitch
 Scientific Center of reconstructive and restorative
 surgery of Eastern-Siberian Department of SB RAMS
 664079, Irkutsk, 100, Yubileiny
 D. Sc. in Biology, senior research scientist
 phone: (395 2) 46–95–66, fax: (395 2) 46–95–66

Константинов Юрий Михайлович
 Сибирский институт физиологии
 и биохимии растений СО РАН
 664033 г. Иркутск, ул. Лермонтова, 132
 доктор биологических наук, профессор
 зав. лабораторией генетической инженерии растений
 тел. (395 2) 42–49–03, факс (395 2) 51–07–54
 E-mail: yukon@sifibr.irk.ru

Konstantinov Yuri Mikhailovitch
 Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry
 SB RAS
 664033, Irkutsk, 132, Lermontova St.
 D. Sc. in Biology, Head of Laboratory of Plant Genetic
 Engineering
 phone: (3952) 42-49-03, fax: (3952) 51-07-54
 E-mail: yukon@sifibr.irk.ru

Новикова Маргарита Анатольевна
 Научный центр реконструктивной
 и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН
 664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100
 аспирант ИГУ
 тел. (395 2) 46–95–66, факс (395 2) 46–95–66

Novikova Margarita Anatolyevna
 Scientific Center of reconstructive and restorative
 surgery of Eastern-Siberian Department of SB RAMS
 664079, Irkutsk, 100, Yubileiny
 doctoral student
 phone (395 2) 46–95–66, fax: (395 2) 46–95–66

Невинский Георгий Александрович
 Институт химической биологии
 и фундаментальной медицины СО РАН
 630090, Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 8
 доктор химических наук, профессор
 зав. лабораторией ферментов репарации
 тел. (383) 335–62–26, факс (383) 333–36–77
 E-mail: nevinsky@niboch.nsc.ru

Nevinsky Georgi Aleksandrovitch
 Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine
 SB RAS
 630090, Novosibirsk, 8, Lavrentiev Ave.
 D. Sc. in Chemistry, Prof., Head of Laboratory of Repair
 Enzymes
 Phone: (383) 335-62-26, fax: (383) 333-36-77
 E-mail: nevinsky@niboch.nsc.ru