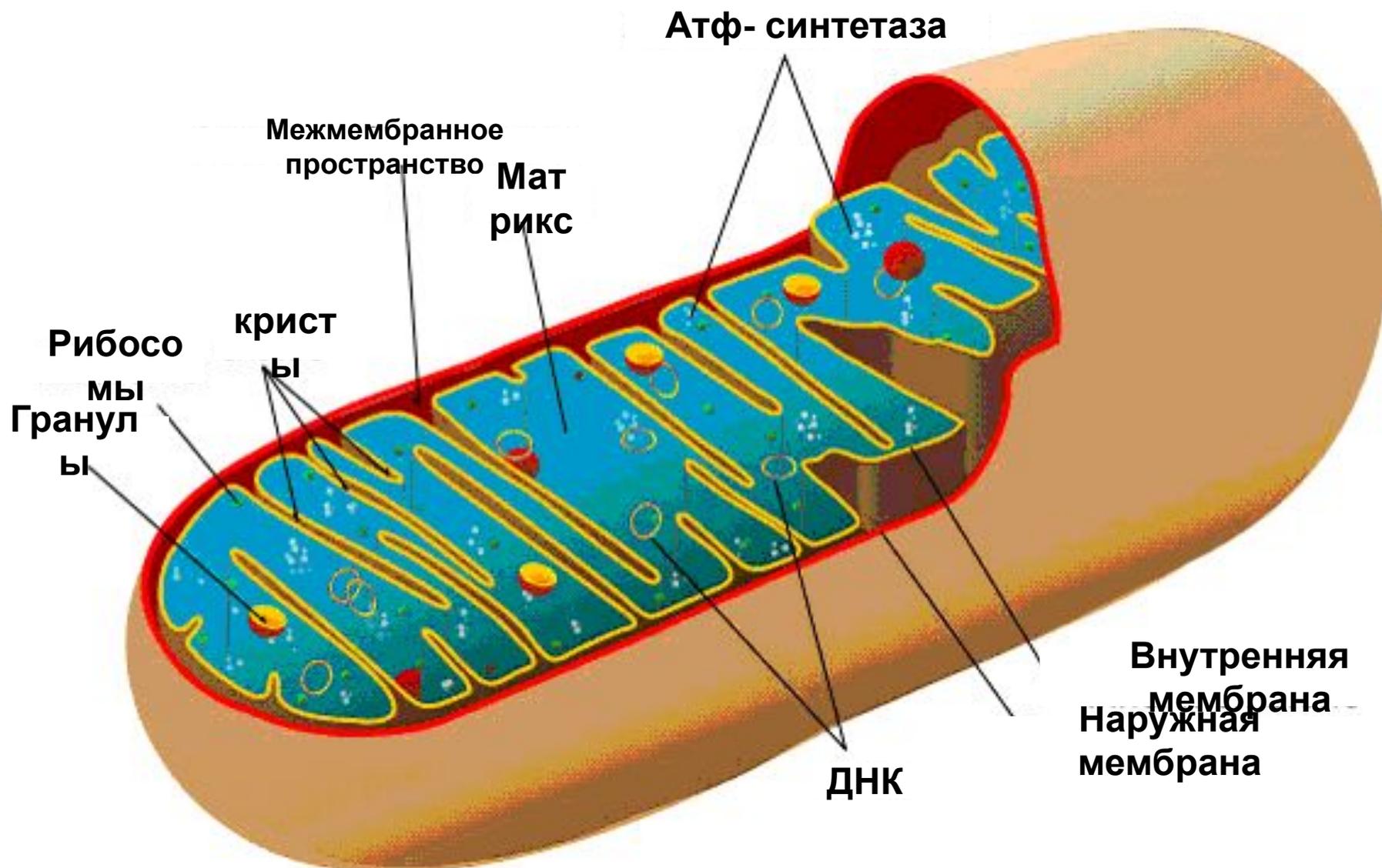


***МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ
БОЛЕЗНИ***

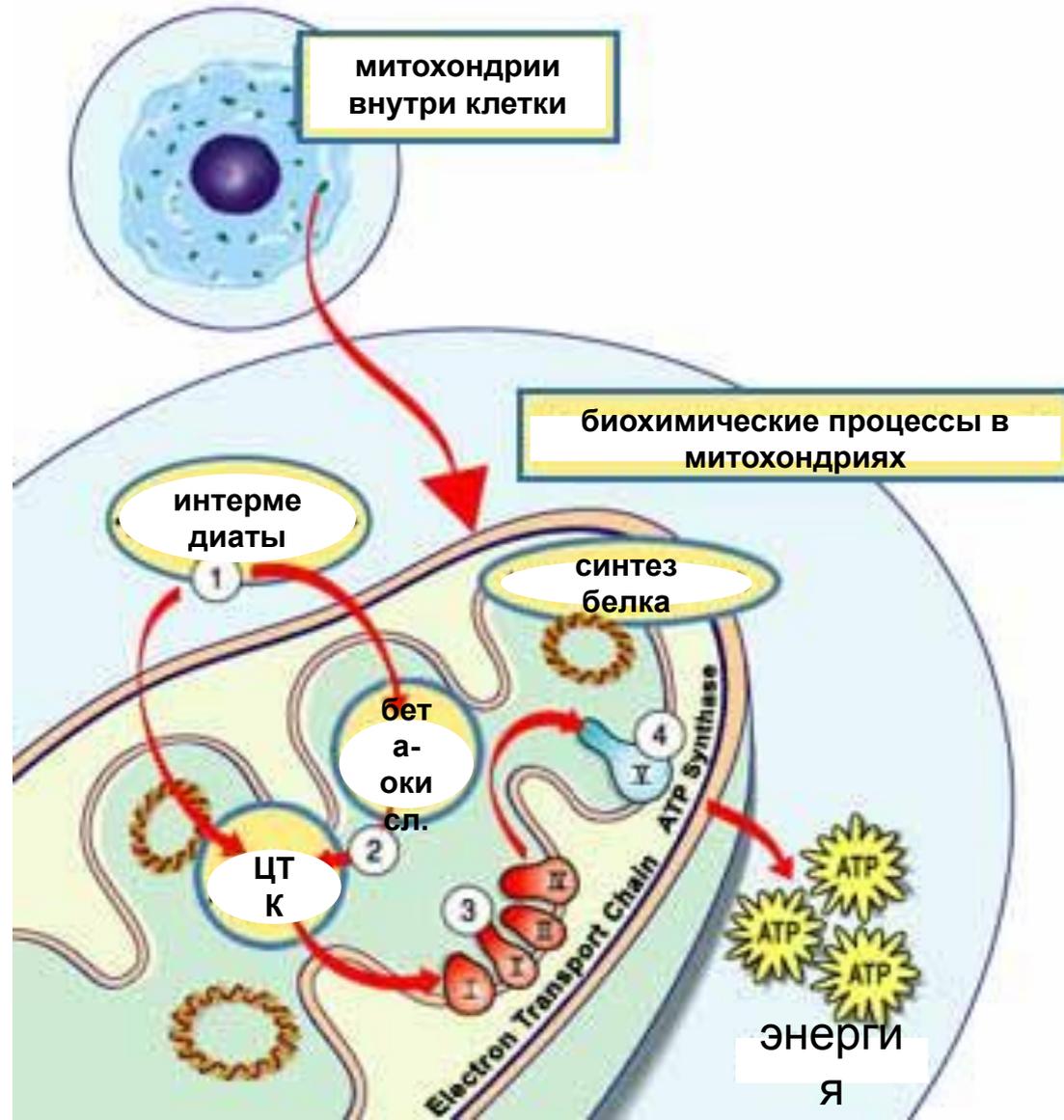
Общая характеристика митохондриальных болезней

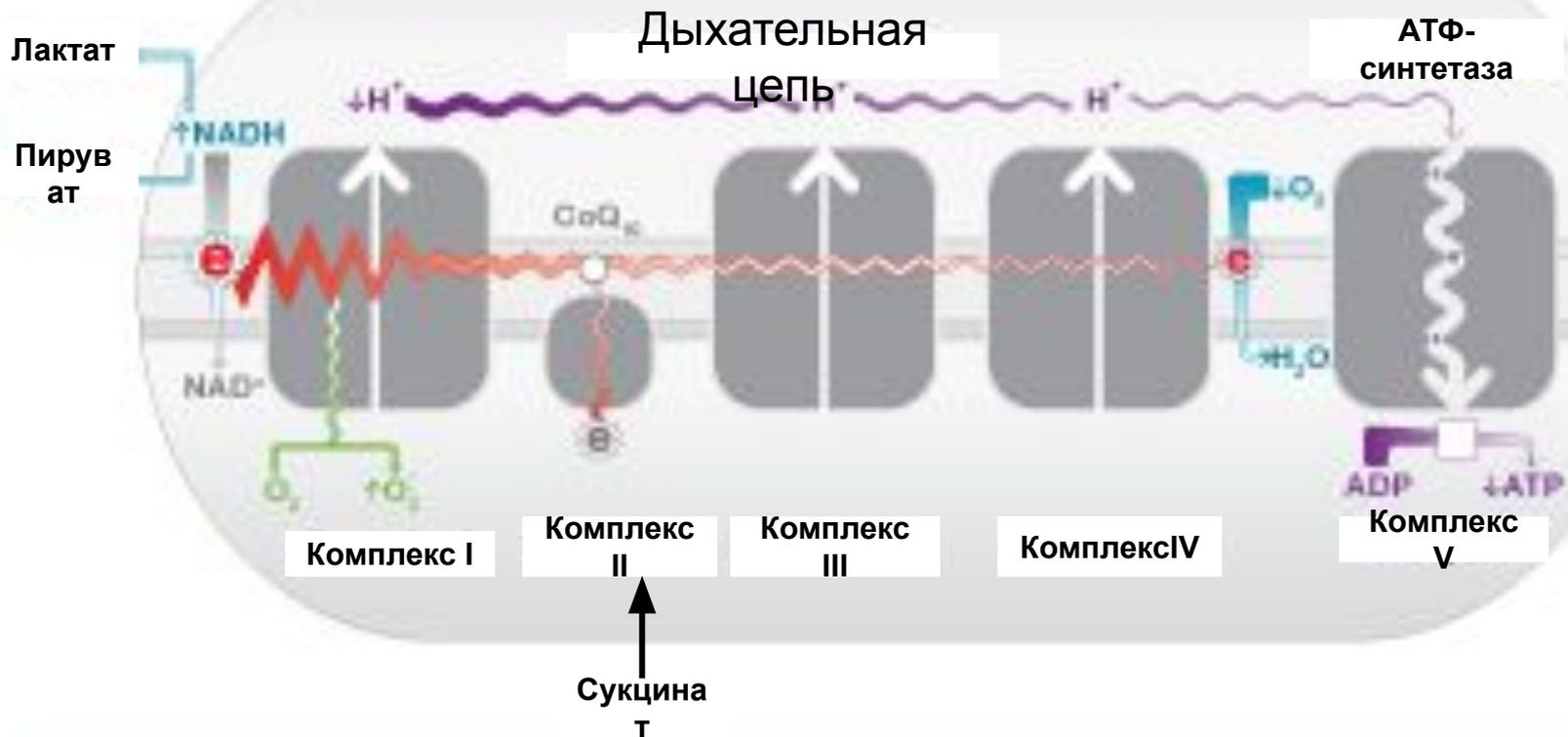
- Митохондриальные болезни – это мультисистемные заболевания, причиной или главным элементом патогенеза которых является нарушение функций митохондрий тканей, вызванных мутациями митохондриальной или ядерной ДНК. В последние годы достигнут большой прогресс в понимании сущности этой большой группы расстройств, что привело к разработке путей их лечения, **хотя в большинстве случаев эти заболевания не распознаются и не лечатся**

Строение митохондрии

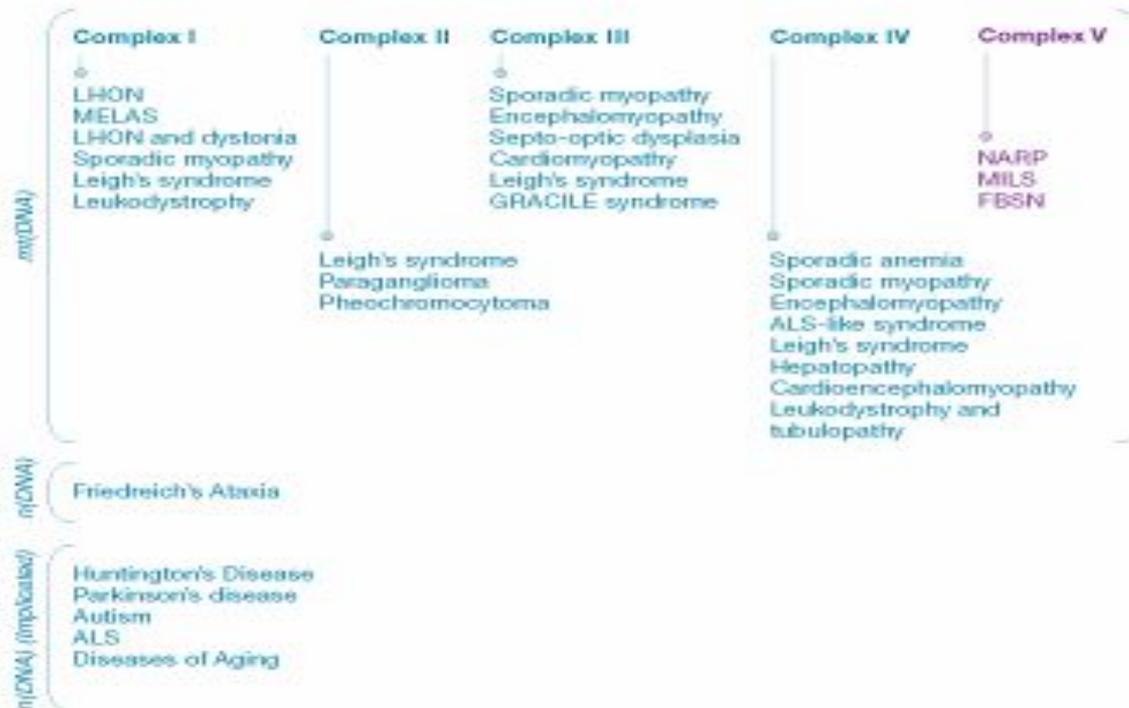
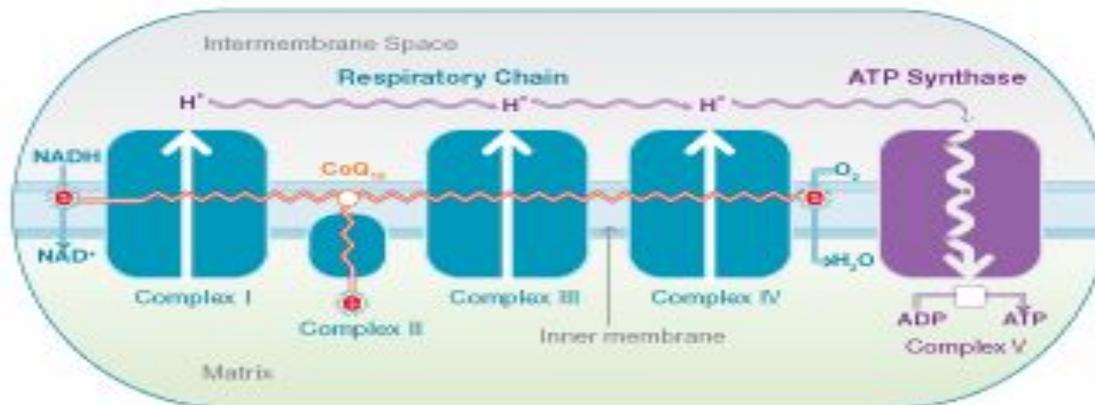


Митохондриальные функции



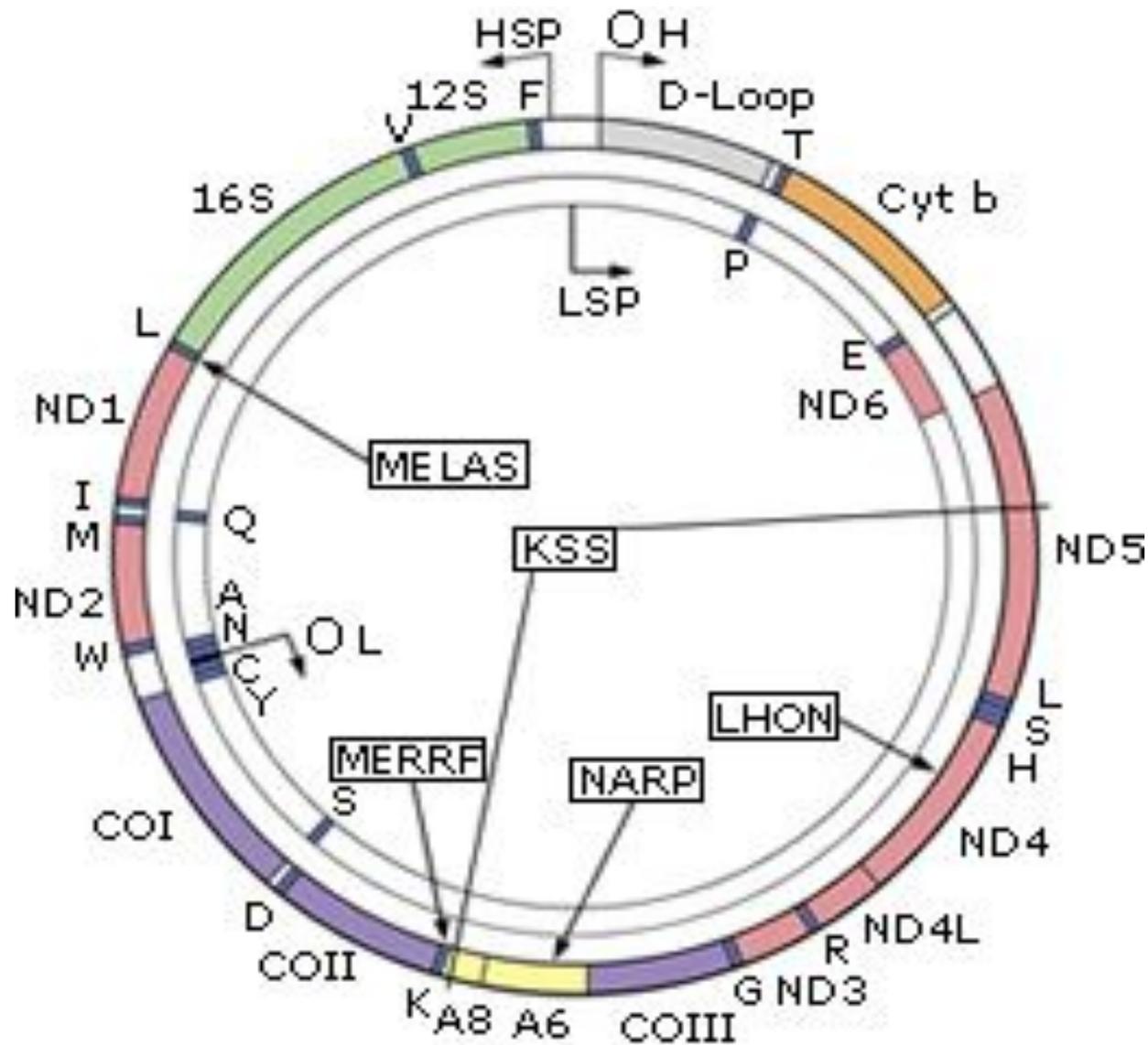


Дефекты структуры и функции комплексов дыхательной цепи приводят к развитию общих симптомов митохондриальных болезней



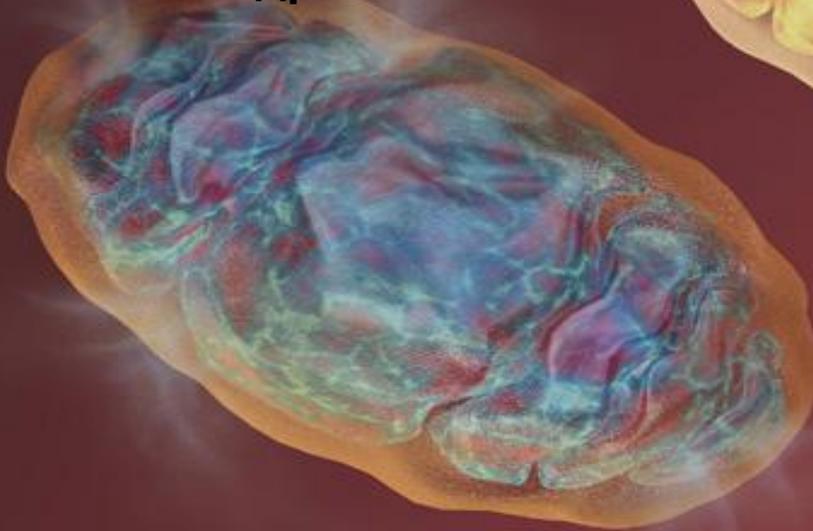
Mitochondria are susceptible to malfunction through genetic errors

Митохондриальный геном

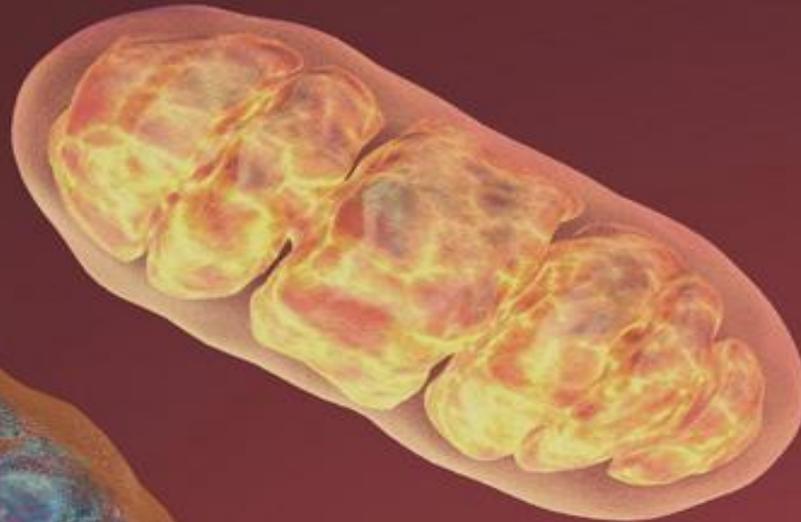


Патогенез митохондриальных болезней

Поврежденная митохондрия



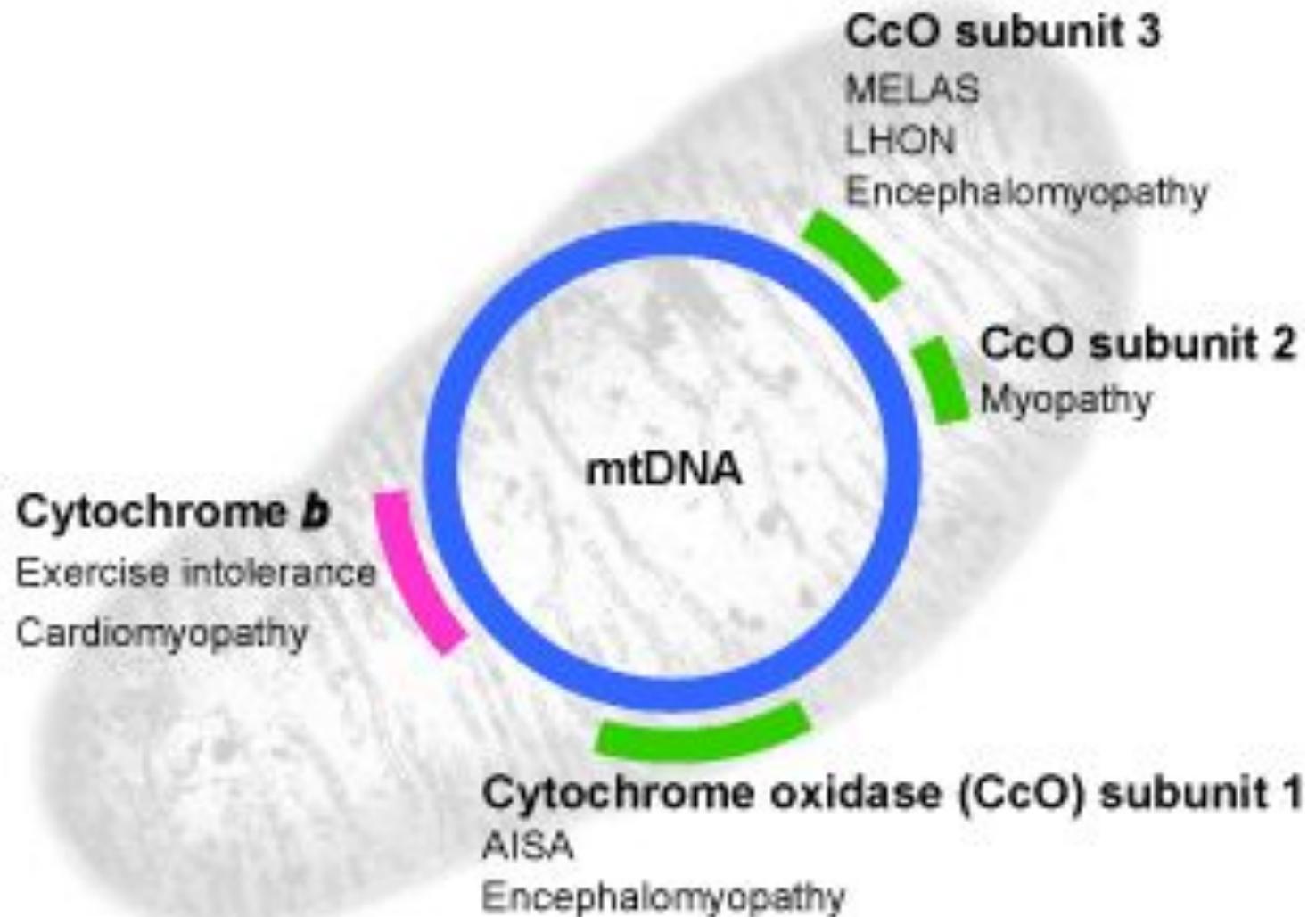
Нормальная митохондрия



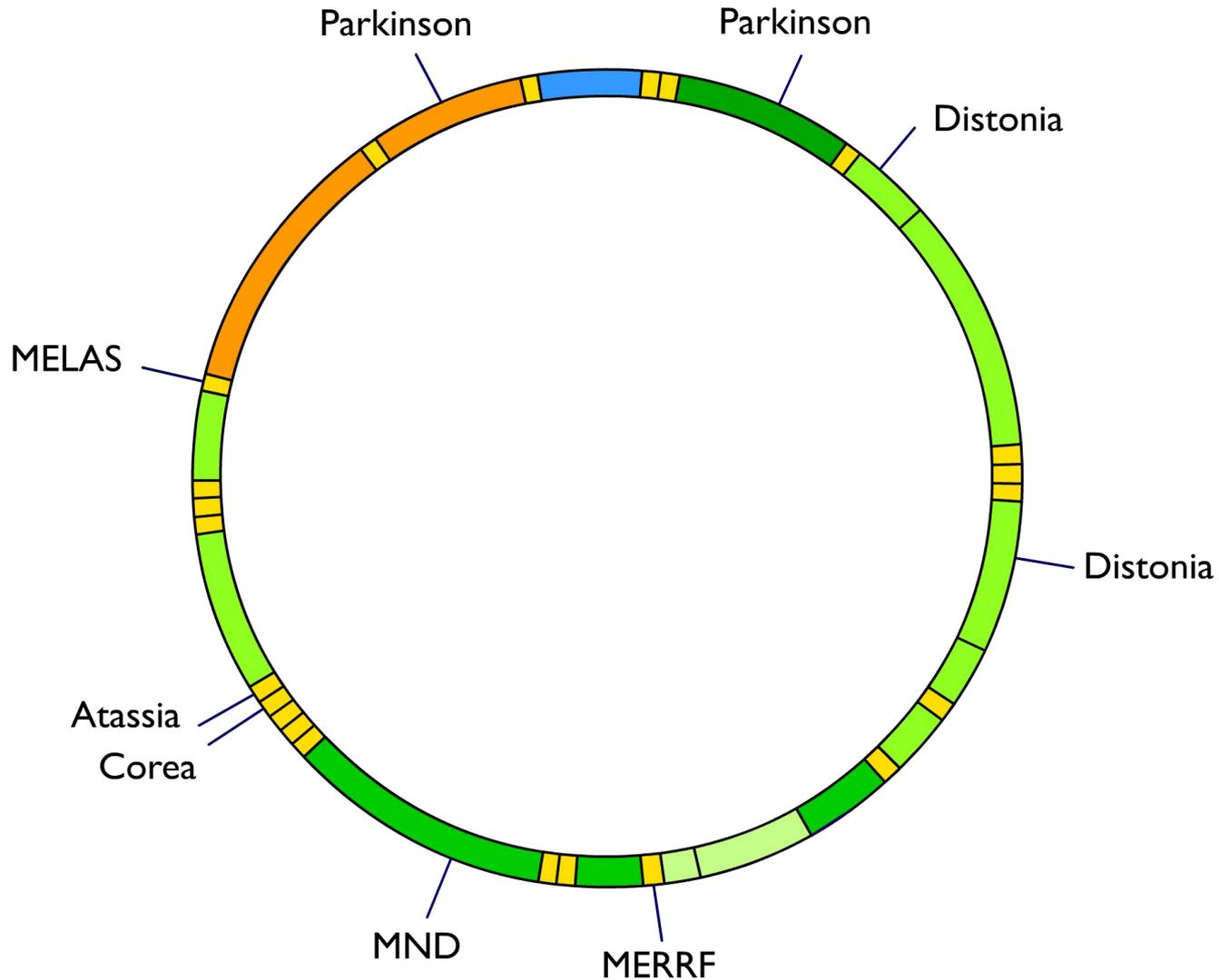
***Первичные (врожденные)
митохондриальные болезни***
могут быть обусловлены мутациями
либо в ядерном, либо в
митохондриальном геноме.

Ядерные мутации могут искажать гены,
кодирующие ферменты или
структурные белки митохондрий,
транслоказы, митохондриальный
импорт белков, а также межгенную
сигнализацию

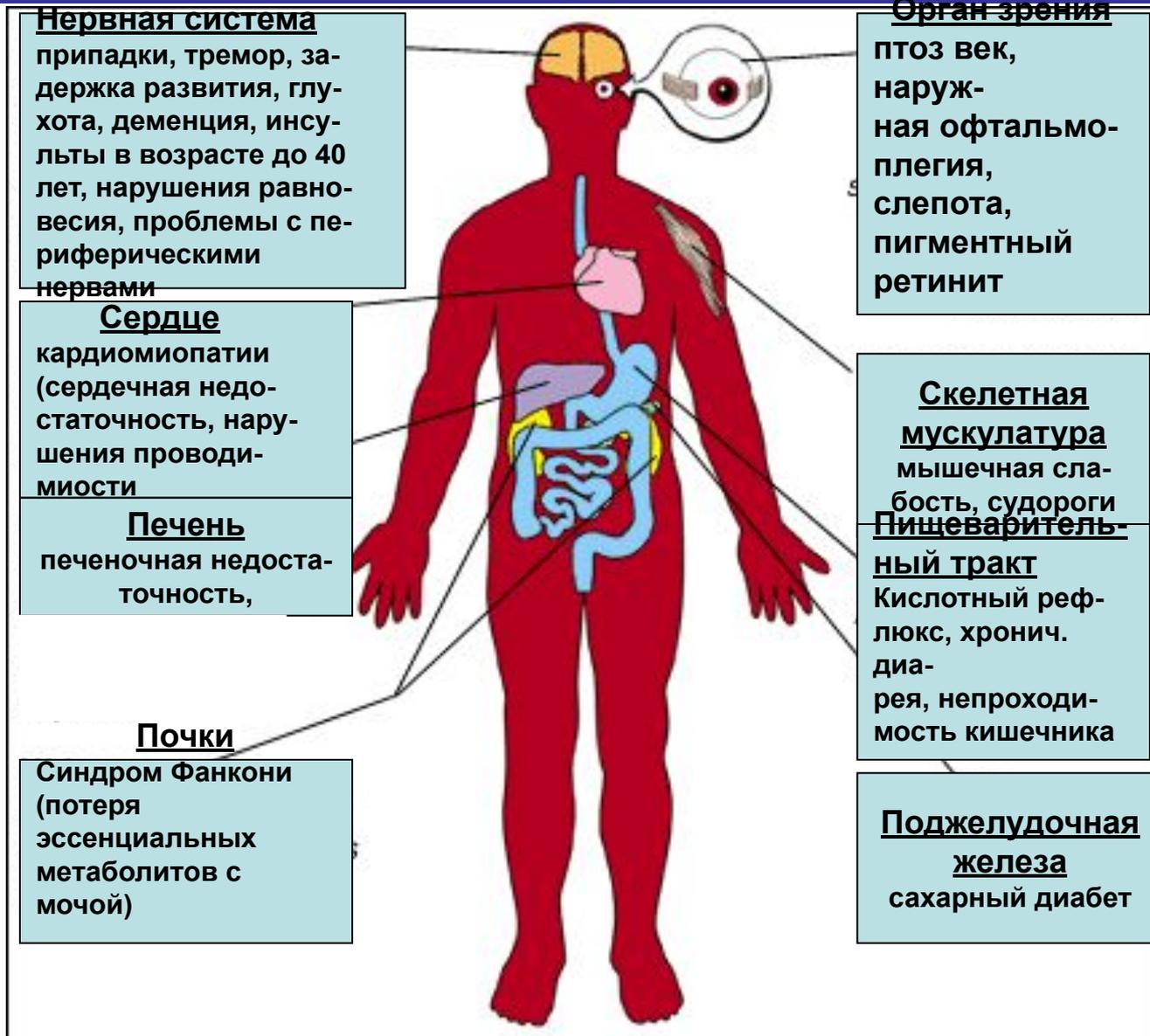
Врожденные митохондриальные болезни



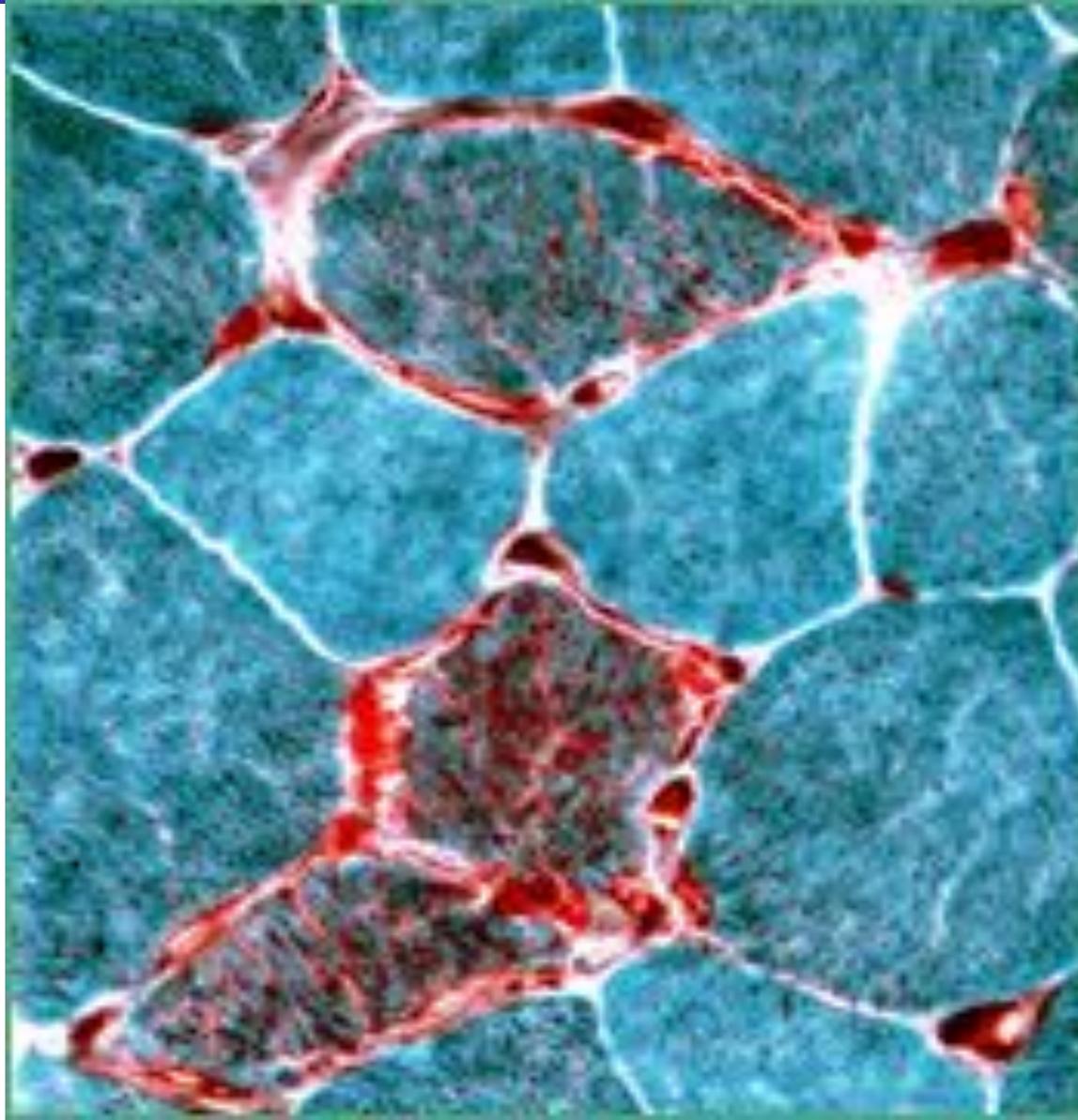
Врожденные митохондриальные болезни



Органы и системы, повреждаемые при митохондриальных болезнях



Красные рваные волокна в мышечной ткани



ПЕРВИЧНЫЕ МИТОХОНДРИОПАТИИ

- Болезнь Альцгеймера
- Болезнь Паркинсона
- Синдром Кирнса-Сейера (офтальмоплегия, мозжечковые расстройства, пигм. ретинопатия)
- Атаксия Фридрейха
- MELAS-синдром (митохонд. энцефалопатия, лактацидоз, инсульт-подобные эпизоды)
- Врожденная оптико-нейропатия Лебера (LHON-синдром)
- NARP-синдром (нейрогенная атаксия, пигментная ретинопатия)
- Болезнь Хаттингтона
- Сахарный диабет
- Семейный боковой амиотрофический склероз
- MNGIE (митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия (синдром Хирано))
- Несиндромная глухота
- Митохондриальные миопатии
- Мигрень
- MERRF (миоклонус-эпилепсия, митохондриальная миопатия, деменция)
- ММС (миопатия, гипертрофическая кардиомиопатия)
- Синдром Вольфрама, DIDMOAD (несахарный диабет, сахарный диабет, атрофия зрительного нерва, нейросенсорная глухота)
- Cerebral autosomal arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)

Наиболее распространенные митохондриальные болезни и связанные с ними мутантные генетические локусы

Болезнь	Дефектные белки или другие молекулы	Мутантный локус	Ссылка
Болезнь Альцгеймера	ПДГ, КГДГ, белки компл. IV	Соотв. гены мДНК, Хромосомы 14, 17, 19	[26, 61, 62, 63, 64, 65]
Болезнь Паркинсона	белки комплексов I-III, аполипопротеин E	Соотв. гены мДНК, Хромосома 6 (длинное плечо)	[22, 24, 28, 37, 66, 67]
Синдром Кирнса-Сейера (офтальмоплегия, мозжечковые расстройства, пигм. ретинопатия)	цитохром b, асп-тРНК, лей-тРНК	Соотв. ген мДНК	[68]
Атаксия Фридрейха	Комплексы I-III, фратаксин	Соотв. гены мДНК (ЦАГ-расширения)	[26, 65, 69]

MELAS-синдром (митохондр. энцефалопатия, лактацидоз, инсульт-подобные эпизоды)	Комплекс IV, лей-тРНК	Соотв. гены мДНК, чаще всего A3243G	[23, 70]
Врожденная оптико-нейропатия Лебера (LHON-синдром)	Комплекс I, Комплекс IV (субъединица III)	Мутации генов мДНК F263L, A212T	[23,30]
NARP-синдром (нейрогенная атаксия, пигментная ретинопатия)	H ⁺ -АТФ-аза (Комплекс V), пептид б	Ген 8993 мДНК	[71]
Болезнь Хаттингтона	Комплексы I-III, белок гаттингтин	Мутации соотв. генов мДНК (ЦАГ-повторы)	[66]
Семейный боковой амиотрофический склероз	Супероксид-дисмутаза	Точковые мутации соотв. гена	[26]
MNGIE (митохондриальная нейрогастро-интестинальная энцефалопатия (синдром Хирано))	Комплекс I	Множеств. дефекты соотв. гена	[72]

Нейросенсорная глухота	12S рРНК	Гены A1555G и Cx26 мДНК	[73, 74]
Митохондриальные миопатии	Комплексы I-IV мьшц	Мутации соотв. генов мДНК и яДНК	[16, 31, 32]
Мигрень	Белки кальциевых каналов, серотонинергических и дофаминергических рецепторов	Соотв. гены мДНК и яДНК	[43]
MERRF (миоклонус-эпилепсия, митохондриальная миопатия, деменция)	Комплексы I-IV, Лиз-тРНК	Замена в нуклеотиде 8344 мДНК, реже в нуклеотиде 8356 того же гена	[80]
ММС (миопатия, гипертрофическая кардиомиопатия)	лей-тРНК, илей-тРНК	Замена в нуклеотидах 3260, 3303, 4317, 4269 мДНК	[81, 82, 83, 84]
Синдром Вольфрама, DIDMOAD (несахарный диабет, сахарный диабет, атрофия зрительного нерва, нейросенсорная глухота)	Комплексы I, III, IV	Замены нуклеотидов 3243, 8344, 8993 мДНК	[85, 86, 87]

ПРИНЦИПИАЛЬНАЯ СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Генетические дефекты, физические и химические мутагены,
отсутствие ростовых факторов или дефекты их рецепторов



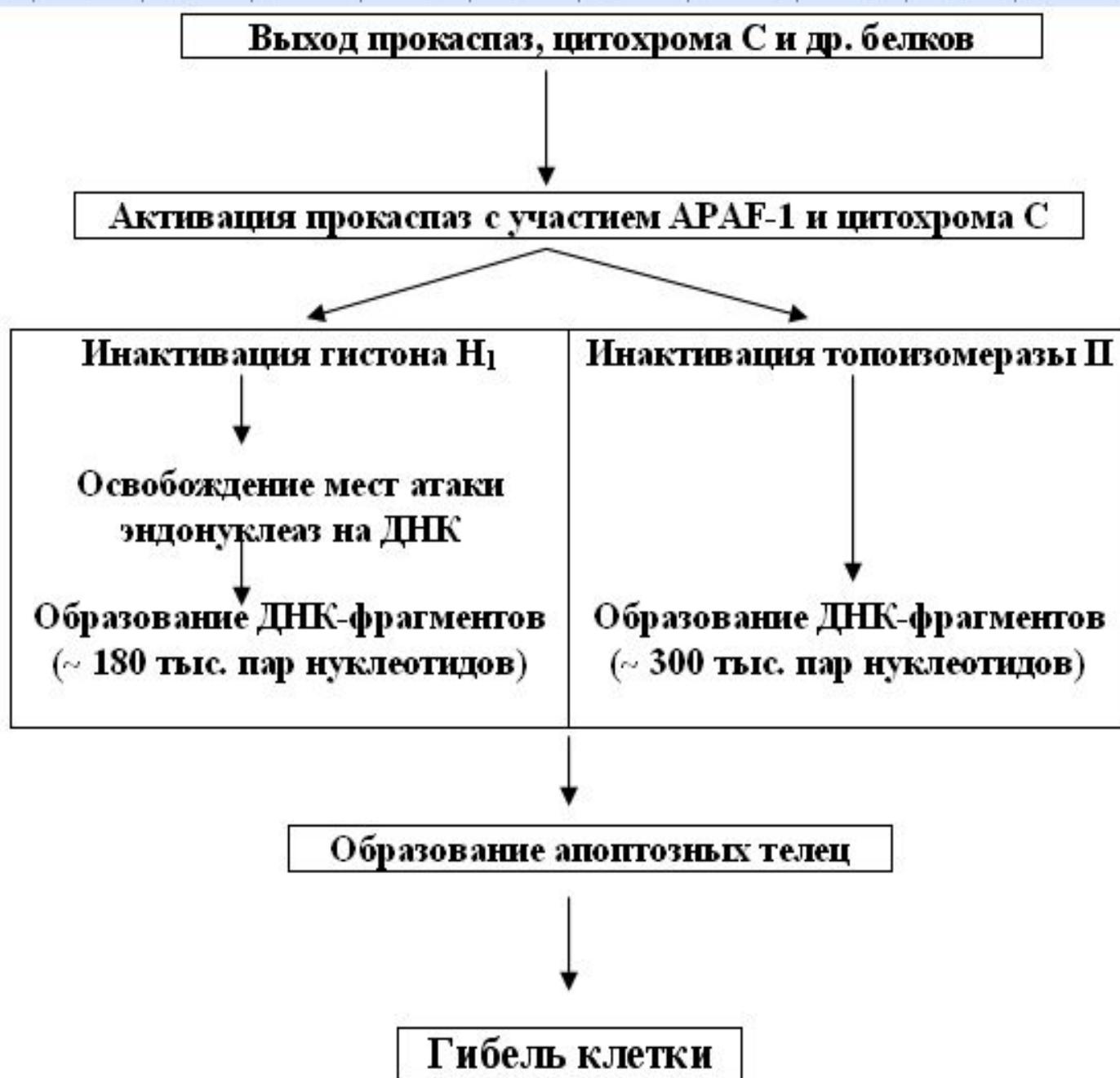
Нарушение синтеза митохондриальных ферментов



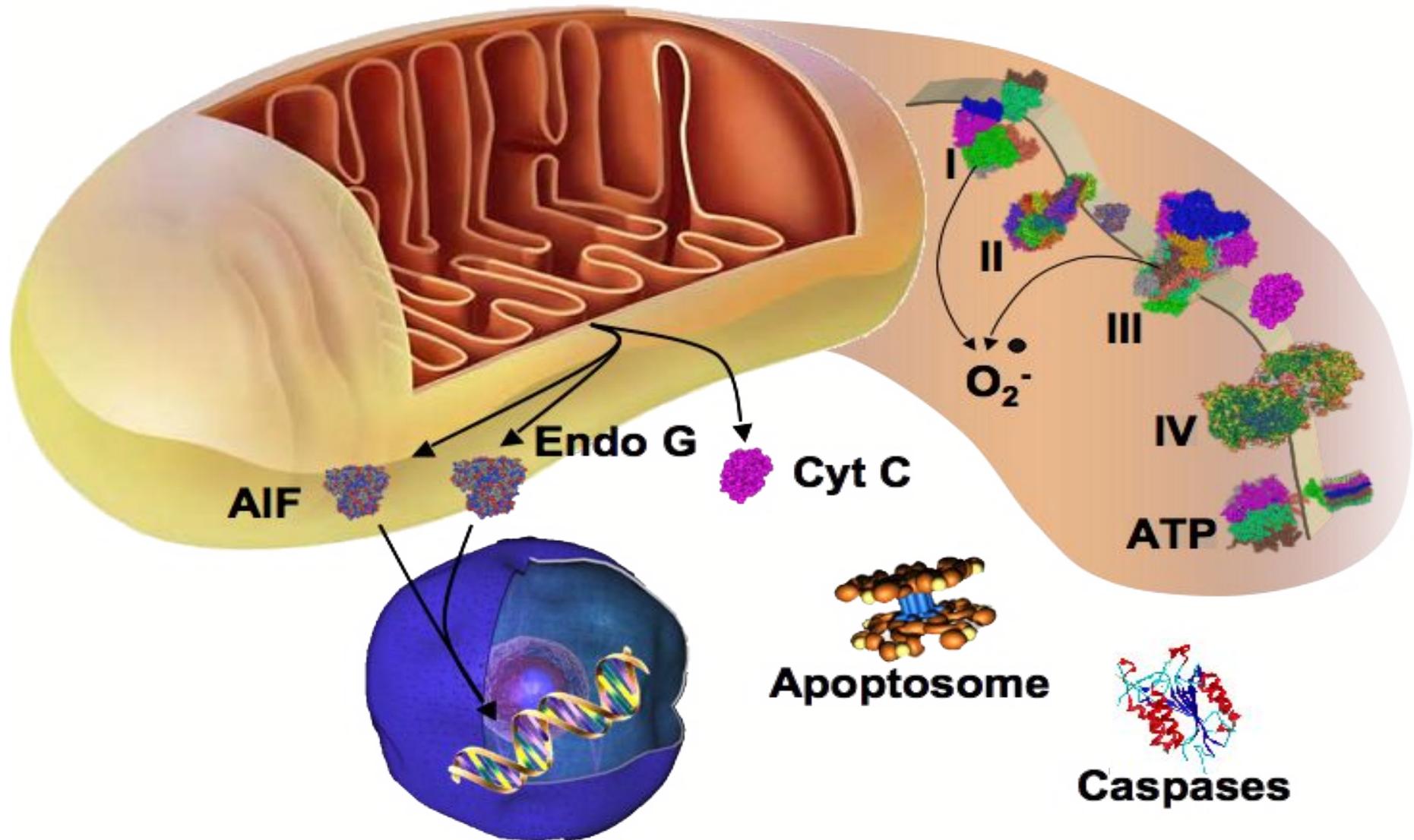
Нарушение окислительного
фосфорилирования,
Снижение протонного мембранного
потенциала митохондрий
($\sim \mu\text{H}^+$)



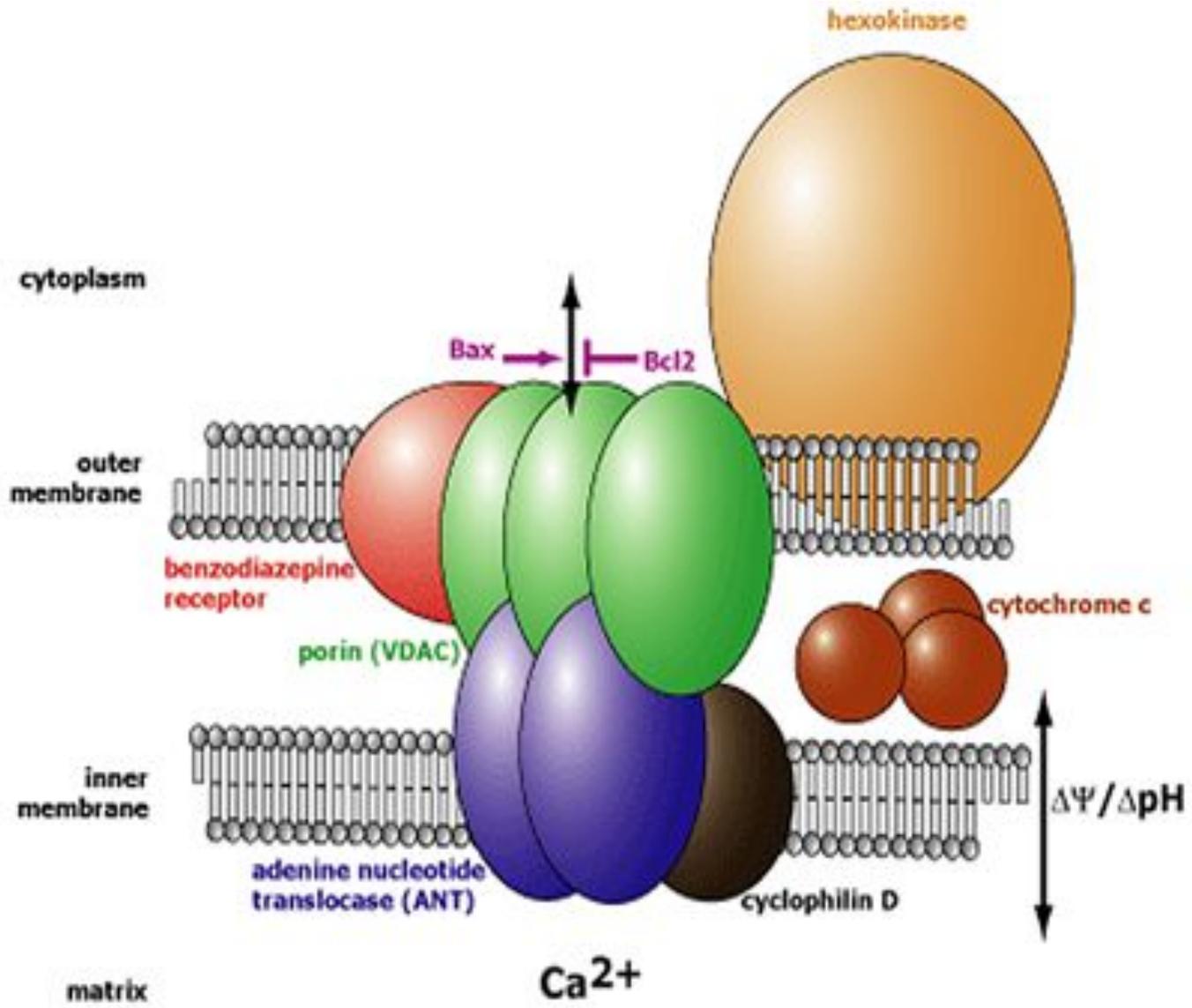
Открытие поры митохондриальной проницаемости
(permeability transition pore)



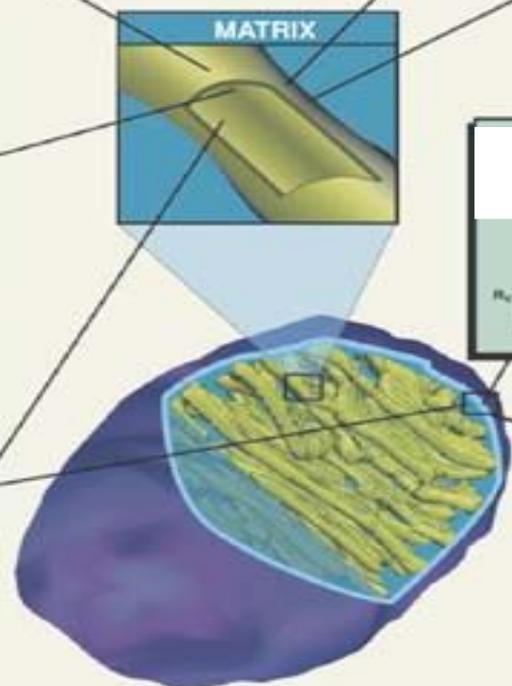
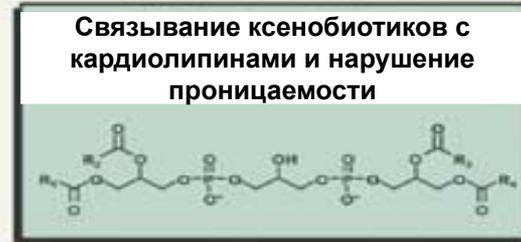
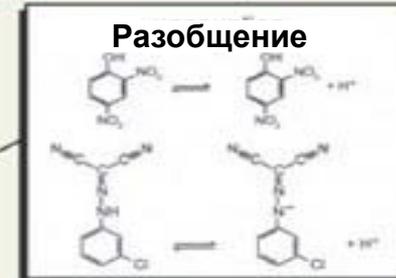
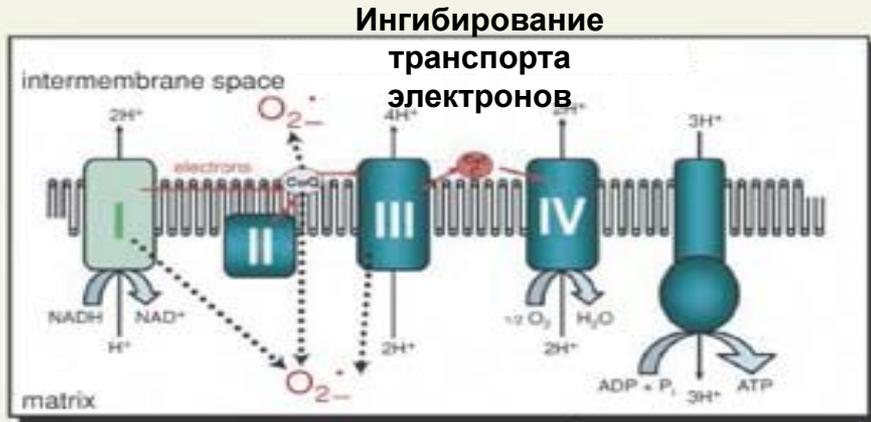
Открытие поры и реализация программы клеточной гибели



Пора переменной проницаемости

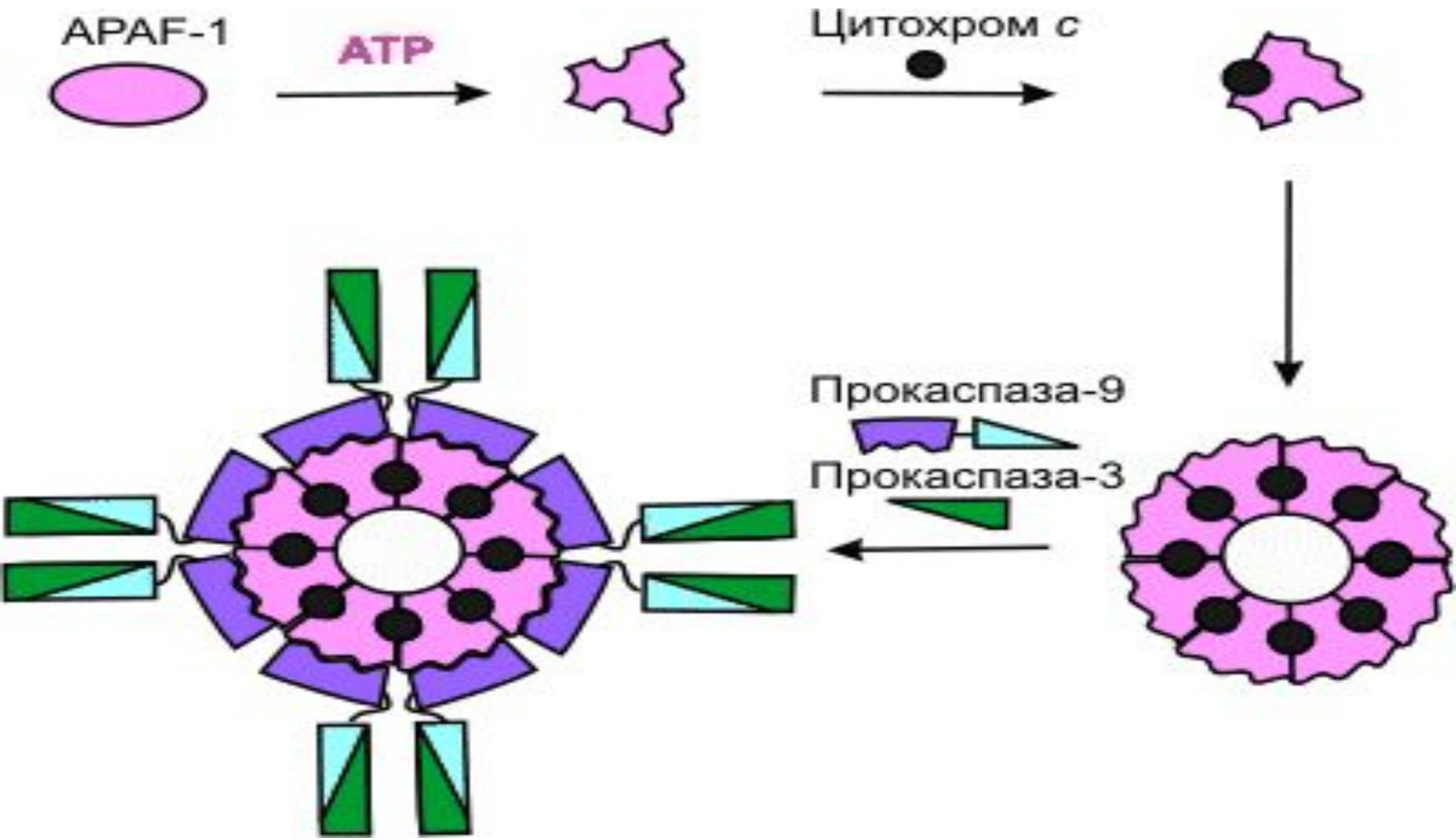


Митохондриальная пора переменной проницаемости

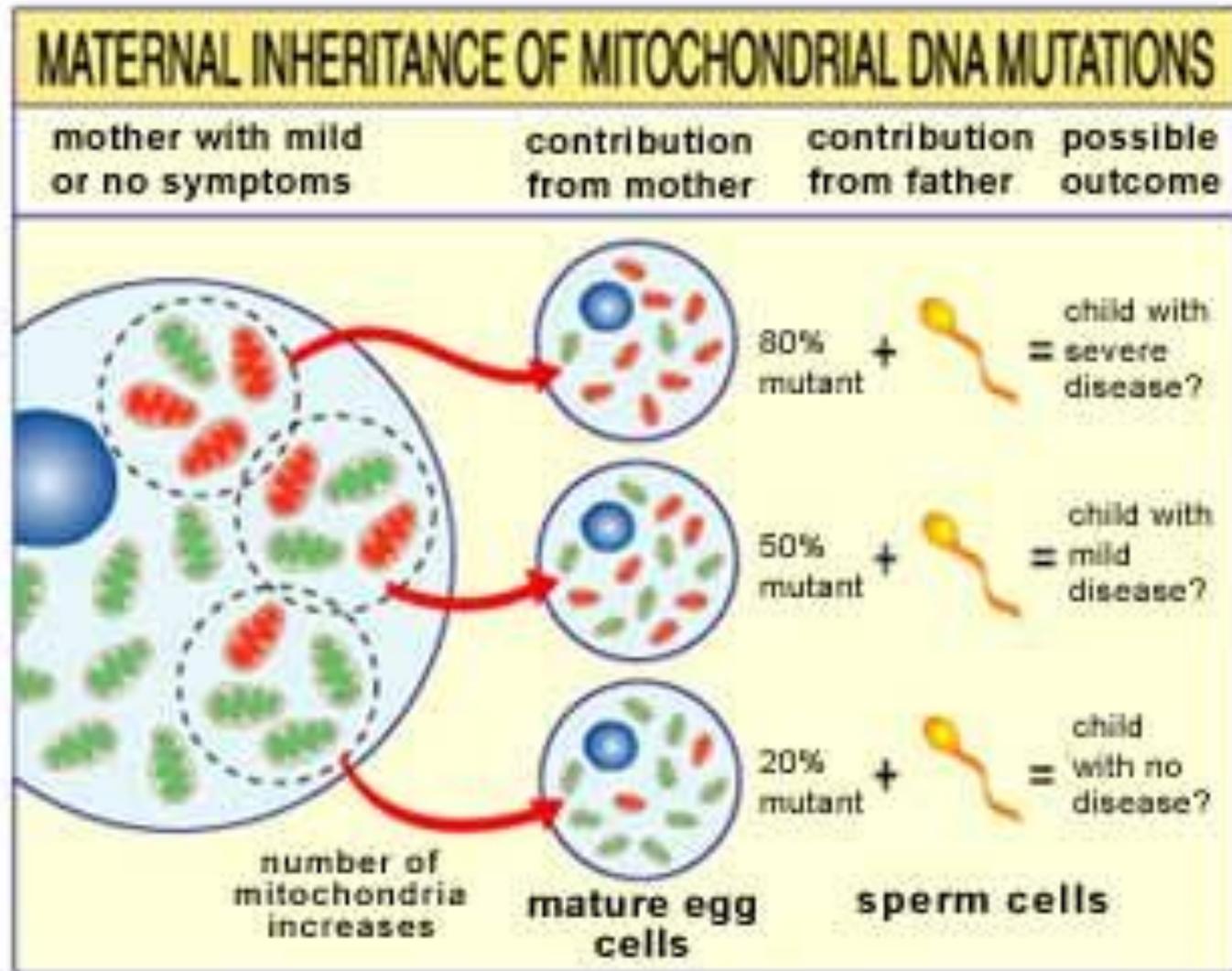


Эффекты АФК

Модель образования апоптосомы и активации прокаспаз



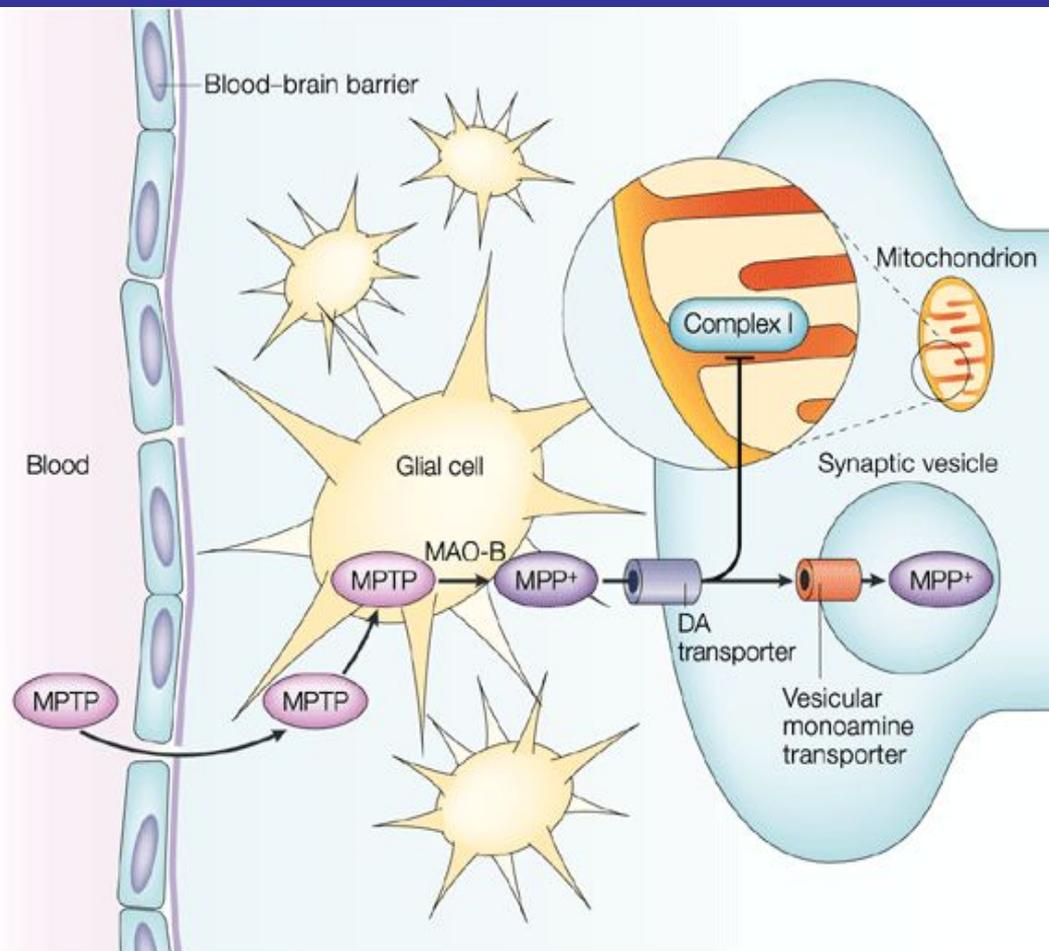
Матернальное наследование митохондриальных болезней



Вторичные (приобретенные) митохондриопатии

- 1. Специфический дефицит метаболитических интермедиатов или кофакторов** (тиаминпирофосфата, липоамида, флавиновых и пиридиновых нуклеотидов, пантотената, коэнзима Q, карнитина и др.), а также снижение активности ферментов дыхательной цепи негенетического характера;
- 2. Эндокринопатии** (гипоталамо-гипофизарная патология, патология щитовидной железы, поджелудочной железы, надпочечников) могут служить провоцирующим фактором развития митохондриопатий;
- 3. Ишемия-реперфузия.** Гипоксия и ингибиторы митохондриального дыхания приводят к таким же изменениям метаболизма и функции тканей, которые имеют место при первичных митохондриопатиях [36]. Наиболее чувствительными к недостаточному снабжению кислородом являются строго аэробные ткани, такие как мозг, миокард или почка;
- 4. Химические, лекарственные и бактериальные токсины;**
- 5. Онкогенез;**
- 6. Старение.**

Приобретенные митохондриальные болезни



МРТР модель болезни Паркинсона

1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР) способен вызывать паркинсоноподобный синдром у человека, практически неотличимый от болезни Паркинсона (PD)

Клинические проявления митохондриальных болезней



БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ

МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

-молекулярно-генетические методы (ПЦР-амплификация и идентификация генетических дефектов с помощью международных баз данных MITOPROT и MITBASE)

-исследование дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий биоптатов тканей *in vitro* (полярография)

-исследование кинетики изменений концентраций АДФ, креатинфосфата и неорганического фосфата (P^{31} -ЯМР-спектроскопия)

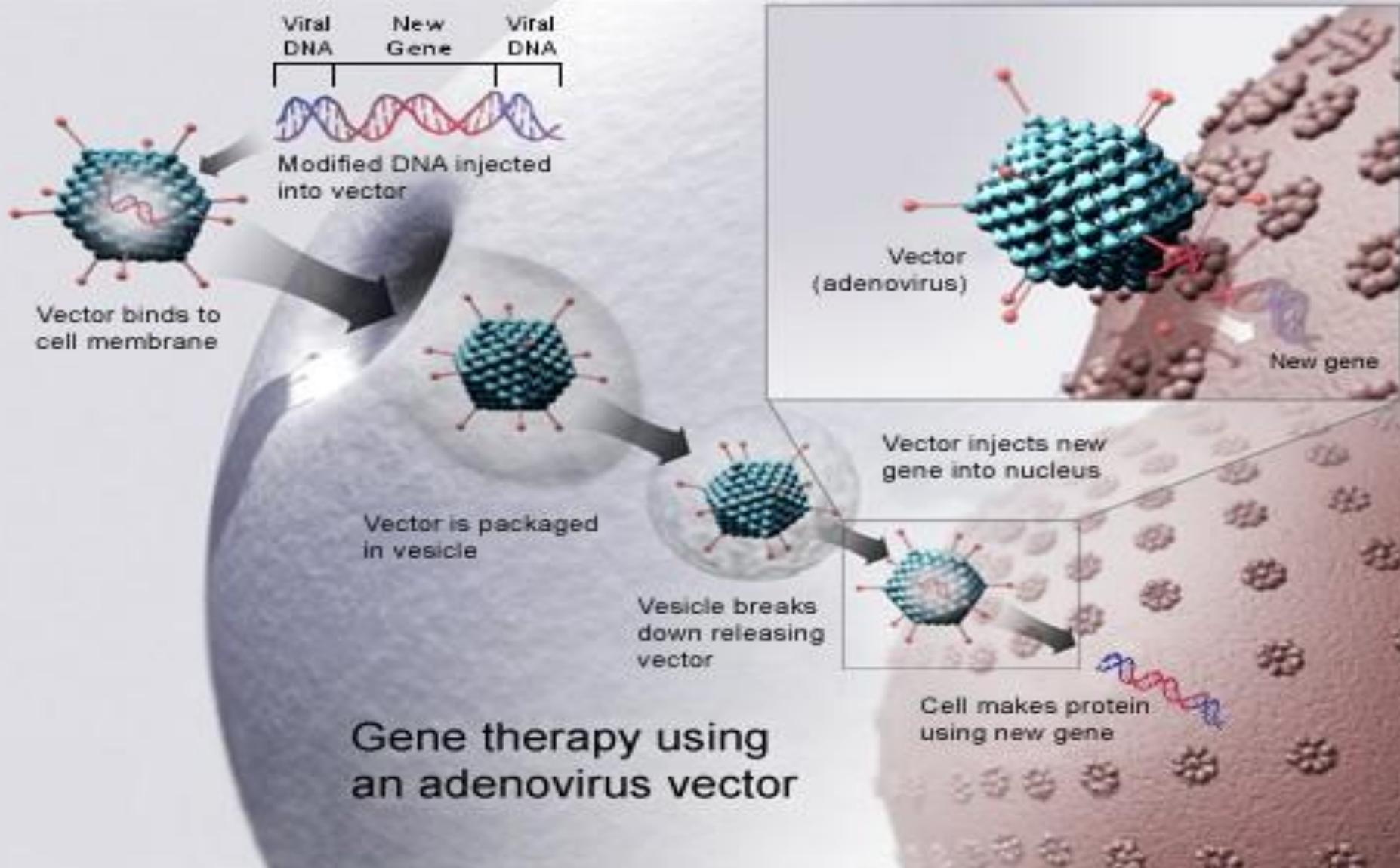
-метаболический мониторинг (определение венозного и церебростинального отношения лактат/пироват, 3-гидроксибутират/ацетоацетат, содержания аланина, коэнзима Q_{10} , органических кислот мочи, а также интерстициального глицерина, как показателя деградации мембранных фосфолипидов)

Принципиальные подходы к терапии митохондриальных болезней

- Генная терапия (введение в митохондриальный или ядерный геном нормальных генов вместо дефектных)*
- Редокс-терапия (введение коэнзима Q_{10} или его аналога идебенона, суцината, витамина K_3 , B_1 , B_2 , C , дихлорацетата, L-карнитина и пропионил L-карнитина)*
- Антиоксидантная терапия (витамины E , C , тиоловые препараты, стиронолактон)*
- Ингибиторы поры митохондриальной проницаемости (циклоспорин A и препараты, связывающиеся с бензодиазепиновыми рецепторами)*
- Использование пептидов (пептиды-ингибиторы каспаз zDEVD-fmk и zVAD, дельтарап)*

Лечение митохондриальных болезней.

Генная терапия.



Лечение митохондриальных болезней



*Митохондриальные болезни
будут излечимы!*



Вопросы медицинской химии, 2002, том 48, № 4,
с.321-336

УДК 616.8-02-07-08

**МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ -
НОВАЯ ОТРАСЛЬ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ**

П.П.Загоскин, Е.М.Хватова

Нижегородская государственная медицинская
академия

Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1,

Нижегородская государственная медицинская
академия

Тел. (831-2) 65-41-01, Факс (831-2) 39-09-43

Ключевые слова:

митохондриальные болезни, митохондриопатии