

Салиева А.И.

ЗНАЧЕНИЕ МИТОХОНДРИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Научный руководитель – ст. преп. Волкова А.Т.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Роль митохондрий в процессе производства энергии клеткой, влияние генетического материала митохондрий и мутаций в нем на возникновение заболеваний.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальная ДНК, слияние митохондрий, мутации.

Salieva A.I.

THE IMPORTANCE OF MITOCHONDRIA IN DISEASE PATHOGENESIS **Scientific supervisor – senior lecturer of the Department of Biology Volkova A.T.**

Bashkir State Medical University, Ufa

The role of mitochondria in the process of energy production by the cell, the influence of mitochondrial genetic material and mutations in it on the occurrence of diseases.

Keywords: mitochondria, mitochondrial DNA, mitochondrial fusion, mutations.

С момента обнаружения заболеваний, связанных с митохондриями, стало ясно, что их дефекты являются ключевым фактором в возникновении патологических процессов в различных органах и тканях. В настоящее время митохондриальная медицина активно развивается, занимаясь поиском и разработкой методов терапии для лечения людей, страдающих от митохондриальных заболеваний, которые встречаются с частотой 1 случай на 10 тысяч.

Цель работы

Изучить роль структурных изменений, дисфункций митохондрий в патогенезе заболеваний и факторы воздействующие на работу митохондрий.

Материал и методы

Анализ научных статей отечественных и литературных ученых с последующим обобщением и систематизацией полученной информации.

Результаты и обсуждение

В последнее время важное значение приобрели исследования в области митохондриальной биологии. Это связано с широким пониманием роли митохондрий в росте, дифференцировке и функционировании клеток организма в норме и при патологии [10].

Как органоиды клеток эукариотов, митохондрии играют главную роль в образовании энергии АТФ в процессе тканевого дыхания в организме. Выделяемая энергия нужна клеткам для их жизнедеятельности. В митохондриях происходит цикл Кребса, транспорт электронов по дыхательной цепи, окислительное фосфорилирование, β -окисление жирных кислот, карнитиновый цикл. Немаловажными функциями митохондрий является участие в

белковом и липидном обмене, обмене нуклеотидов, холестерина, стероидов и во внутриклеточной сигнализации [4,6].

Митохондрии, являющиеся ключевыми органеллами в клетке, обладают двойной мембранной структурой, состоящей из внешней и внутренней мембран. Промежуток между этими мембранами формирует межмембранное пространство. Внутренняя мембрана митохондрий формирует складки, известные как кристы, которые отделяет внутреннее пространство - матрикс. Эта мембрана обладает высокой селективностью, препятствуя свободному перемещению протонов водорода, различных катионов и анионов через неё. В процессе переноса молекул через мембрану участвуют специфические белки-переносчики, которые обладают способностью к выборочному пропуску веществ. Эта особенность играет основную роль в поддержании избирательной проницаемости. Внутренняя мембрана митохондрий содержит ферменты, участвующие в дыхательной цепи, что является неотъемлемой частью процесса окислительного фосфорилирования. Этот процесс является основой для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), жизненно важного источника энергии для клетки. Внутреннее содержимое митохондрий, или матрикс, включает в себя ферменты, митохондриальную ДНК, рибосомы, различные органические соединения, ионы, что подчеркивает их многофункциональность и важность в клеточных процессах. Внутриклеточная локализация, биогенез и биоэнергетика митохондрий в значительной степени определяются взаимодействием между этими процессами и тесно связаны с функцией митохондрий и потребностью клеток в энергии [1,6].

В межмембранном пространстве находятся белки с проапоптотической активностью. Они, при нарушении целостности внешней мембраны, переходят в цитоплазму, запуская процесс апоптоза, который представляет собой программированное уничтожение клетки. Когда уровень свободных радикалов достигает до критического значения, то запускается апоптоз митохондрий (митоптоз). Апоптоз клеток усиливается с возрастом и ведёт к дегенеративным изменениям тканей и органов, например, инволюции тимуса, остеопорозу [2,3].

Митохондрии наследуются по материнской линии, так как от сперматозоида в яйцеклетку попадает только его генетический материал, остальные органоиды - от яйцеклетки.

Митохондриальный геном человека представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК, состоящей из 16569 пар нуклеотидов. Длина митохондриальной ДНК (мтДНК) составляет около 5 мкм. мтДНК кодирует ген для 13 белков - субъединиц комплексов I, III, IV электронно-транспортной цепи и АТФ-синтазы, 22 гена транспортной РНК (тРНК) и 2 гена рибосомальной РНК (рРНК). Каждая митохондрия содержит множество

копий мтДНК. Количество копий мтДНК варьируется в разных тканях. Таким образом, легко предвидеть, как потеря целостности мтДНК потенциально может изменить функцию митохондрий [4].

Генетический код митохондрий отличается от ядерного: в мтДНК человека кодоны АУА и АУГ кодируют аминокислоту метионин, УГА - вместо того чтобы быть стоп-кодоном - кодирует триптофан, а АГА и АГГ служат стоп-кодонами, а не кодируют аргинин, как в ядерном геноме [8].

Диплоидные клетки в зависимости от типа клеток и ткани могут содержать 2400-6000 молекул мтДНК. У мтДНК отсутствуют гистоны, она покрыта в основном митохондриальным фактором транскрипции. Кроме того, мтДНК не содержит интронов, есть только одна некодирующая контрольная область, называемая также область D-петли, которая необходима для репликации и транскрипции. ДНК митохондрий подвергается меньшей репарации по сравнению с ядерной ДНК, вследствие чего более чувствительна к повреждениям. Основным митохондриальным путем репарации является удаление окисленных оснований [8].

Митохондрии способны передвигаться и меняться по количеству и морфологии, образуя динамичную, высокосвязанную канальцевую сеть или встречаясь в виде изолированных или сгруппированных органелл. Слияние митохондрий осуществляется в две стадии: сначала сливаются наружные митохондриальные мембраны, затем - внутренние. Слияние наружных мембран опосредовано через белок митофузин (MFN). Митофузин - это динаминподобный белок, состоящий из домена GTPase (ГТФаза) и двух спиральных повторяющихся паттернов из 7 аминокислот (HR1 и HR2), которые разделены трансмембранными доменами. GTPase гидролизует гуанозинтрифосфат. Различают MFN1, экспрессирующийся в основном в сердечной мышце, печени, панкреатической железе и локализованный только в митохондриях, и MFN2, экспрессирующийся в скелетных мышцах, головном мозге, бурой жировой ткани, надпочечниках, последний находится не только в митохондриях, но и в мембранах, ассоциированных с митохондриями [8].

За слияние внутренних мембран ответственен динаминподобный белок OPA1. Также он отвечает за структуру крист. При мутации в одноименном гене развивается аутосомно-доминантная атрофия зрительного нерва. Распространенность заболевания варьирует от 1:10000 до 1:30000 [5].

Слияние митохондрий позволяет уменьшить количество поврежденных мтДНК за счет увеличения нормального генетического материала. Благодаря митохондриальному слиянию и делению клетка может отсортировать поврежденные митохондрии [8].

Дефекты слияния вызывают неврологические заболевания. Так, мутация в гене MFN2 вызывает болезнь Шарко-Мари-Тута 2 типа, встречающаяся с частотой 1:2500. Она проявляется в виде поражения периферической нервной системы, которые приводят к атрофии скелетной мышечной ткани дистальных отделов конечностей. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и сопровождается снижением чувствительности ног и рук, спазмами, судорогами мышц. Причиной служит сгущение митохондрий, это и нарушает их продвижение по аксону [12].

Белок DRP1 (динамин-связанный белок) главным образом ответственен за деление митохондрий. Он находится в цитоплазме и имеет специфические рецепторы на внутренней митохондриальной мембране. При мутации, в гене, кодирующий DRP1, возникает энцефалопатия с летальным исходом из-за дефекта деления митохондрий и пероксисом типа 1 (EMPF1). Имеет способ наследования - аутосомно-доминантный и характеризуется задержкой нервно-психического развития, гипотонией, что часто приводит к младенческой смерти. При этом у многих больных может наблюдаться рефрактерная эпилепсия [11].

Митохондриальный фактор деления (MFF) является частью белкового комплекса, отвечающего за деление митохондрий, он находится во внешней мембране. MFF способствует рецепции DRP1. Мутация в гене MFF обуславливает развитие энцефалопатию из-за дефекта деления митохондрий и пероксисом 2 типа (EMPF2). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Признаками являются задержка психомоторного развития, тяжелая гипотония, связанная с неспособностью ходить, микроцефалия, судороги [9].

Мутации в мтДНК могут происходить вследствие повреждения её активными формами кислорода, такими как синглетный кислород, супероксид, пероксид водорода, которые образуются в процессе окислительного фосфорилирования. Такие мутации накапливаются, и когда наступит пороговая экспрессия, то есть большая часть митохондрий будет с мутировавшей ДНК, проявится митохондриальная болезнь. Причиной митохондриальных болезней являются также мутации в ядерной ДНК, кодирующей гены митохондрий. При этом в клетке может нарушиться цикл Кребса, окислительное фосфорилирование, окисление жирных кислот [7].

Заключение и выводы

роль митохондрии заключается не только в образовании энергии, но и поддержании энергетического обмена в балансе как в клетке, так и в целом организме. Несомненно, продолжение исследования процессов повреждения митохондрий и их влияния на внутриклеточные нарушения должно способствовать разработке инновационных биомедицинских методов предотвращения и исправления различных патологических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль митохондрий в энергетике клетки и характеризующие ее молекулярные маркеры // Оренбургский медицинский вестник. 2019. №1 (25).
2. Малыгина Н.А. О генетических аспектах старения, возрастной патологии и долголетия // Вестник РГМУ. 2011. №6.
3. Судаков Н. П., Никифоров С. Б., Константинов Ю. М., Якубов Л. А., Новикова Н. А., Карамышева А. Н. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Acta Biomedica Scientifica. 2006. №5.
4. Фомченко Н.Е., Воропаев Е.В., Скачков А.В., Затора Н.Ю. Биологическая роль митохондрий в старении организма // Проблемы здоровья и экологии. 2015. №4 (46).
6. Cartes-Saavedra B, Lagos D, Macuada J, et al. OPA1 disease-causing mutants have domain-specific effects on mitochondrial ultrastructure and fusion. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023;120.
7. Casanova A, Wevers A, Navarro-Ledesma S, Pruimboom L. Mitochondria: It is all about energy. Front Physiol. 2023;14.
8. Giorgi C, Marchi S, Simoes ICM, et al. Mitochondria and Reactive Oxygen Species in Aging and Age-Related Diseases. Int Rev Cell Mol Biol. 2018;340:209-344.
9. Rossmann MP, Dubois SM, Agarwal S, Zon LI. Mitochondrial function in development and disease. Dis Model Mech. 2021;14(6)
10. Sharma C, Saini A, Gothwal M, Jhirwal M, Patwa P. Mitochondrial Fission Factor Gene Mutation: A Dilemma for Prenatal Diagnosis. Int J Appl Basic Med Res. 2021;11(2):114-116.
11. Spinelli J.B., Haigis M.C. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. Nature cell biology 2018; 20(7): 745–54.
12. Yu R, Jin SB, Ankarcrona M, Lendahl U, Nistér M, Zhao J. The Molecular Assembly State of Drp1 Controls its Association With the Mitochondrial Recruitment Receptors Mff and MIEF1/2. Front Cell Dev Biol. 2021;9.
13. Zaman M, Shutt TE. The Role of Impaired Mitochondrial Dynamics in MFN2-Mediated Pathology. Front Cell Dev Biol. 2022;10.

Сведения об авторе статьи:

Салиева Аделия Ильшатовна - студентка 2 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: adeliya2004@inbox.ru