# Тема: *Мітохондріальні хвороби*

План

1. Спадкові мітохондріальні хвороби
2. Порушення біоенергетичних процесів та їхня роль у розвитку захворювань:
   i. Рак
   ii. Пошкодження серця за ішемії/реперфузії
   iii. Цукровий діабет
   iv. Інсульт і глутаматна токсичність

© Babsky

# Спадкові мітохондріальні хвороби

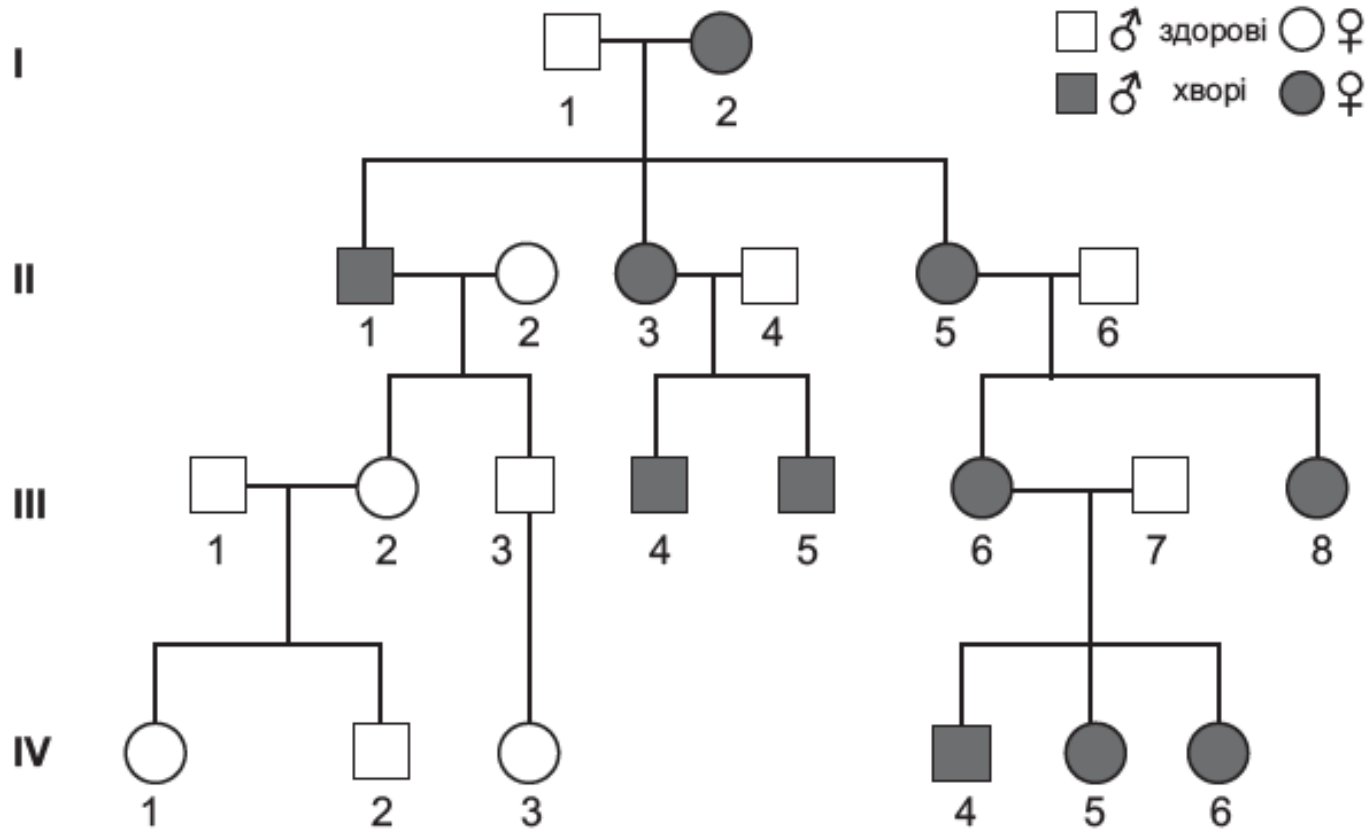
У клітині можуть співіснувати нормальний (дикий) і мутантний типи мтДНК. Для мітохондріальних хворіб характерне тільки материнське успадкування: хворобу передають тільки жінки, але хворіють особи обох статей.

Найбільш небезпечними для спадкових мітохондріальних хворіб є порушення в генах білків дихального ланцюга мітохондрій. На 5–10 тисяч новонароджених припадає принаймні один випадок дисфункції дихального ланцюга.

Унаслідок спадкових мітохондріальних хворіб найчастіше вражаються органи центральної нервової системи, міокард і скелетні м'язи. Головними клінічними та біохімічними проявами мітохондріальних хворіб є енцефаломіопатії, кардіоміопатії, атрофія зорового нерва, порушення метаболізму пірувату та лактату, ферментів дихального ланцюга та ін.

© Babsky

# Спадкові мітохондріальні хвороби

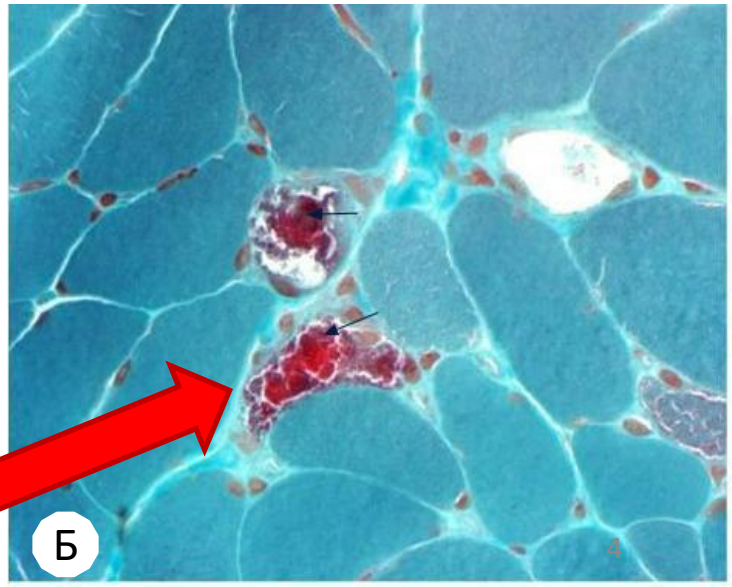



Успадкування мітохондріальних захворювань на прикладі синдрому Лебера (атрофія зорового нерва). Оскільки мітохондрії успадковуються дитиною від матері з цитоплазмою овоцитів, усі діти хворої жінки успадкують захворювання незалежно від статі дитини. Уражені дівчата, виходячи заміж, будуть народжувати тільки хворих дітей, а у хворих чоловічої статі всі діти будуть здоровими. **I–IV** – генерація; **1–8** – особини в генераціях

© Babsky

# Синдром Кернса– Сейра *(Kearns – Sayre)*

- Мітохондріальна енцефаломіопатія описана в 1958 р.
- Висока частота спорадичних випадків
- Клітини містять нормальний і мутантний типи мітохондріальних геномів
- Делеції або дуплікації
- Початок захворювання – 4 –18 рр.
- Зниження інтелекту, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія (опущення верхньої повіки (птоз) і обмеження рухливості очних яблук)
- Пігментний ретиніт
- Білок у лікворі > 1г/л
- КТ: атрофія кори, лейкоенцефалопатія, кальцифікати базальних гангліїв
- Підвищення у крові аланіну, зниження загального карнітину, фолієвої кислоти, лактату, пірувату
- «Рвані» червоні волокна в біоптаті м’язів




© Belusky

# Синдром Пірсона (*H.A. Pearson*)

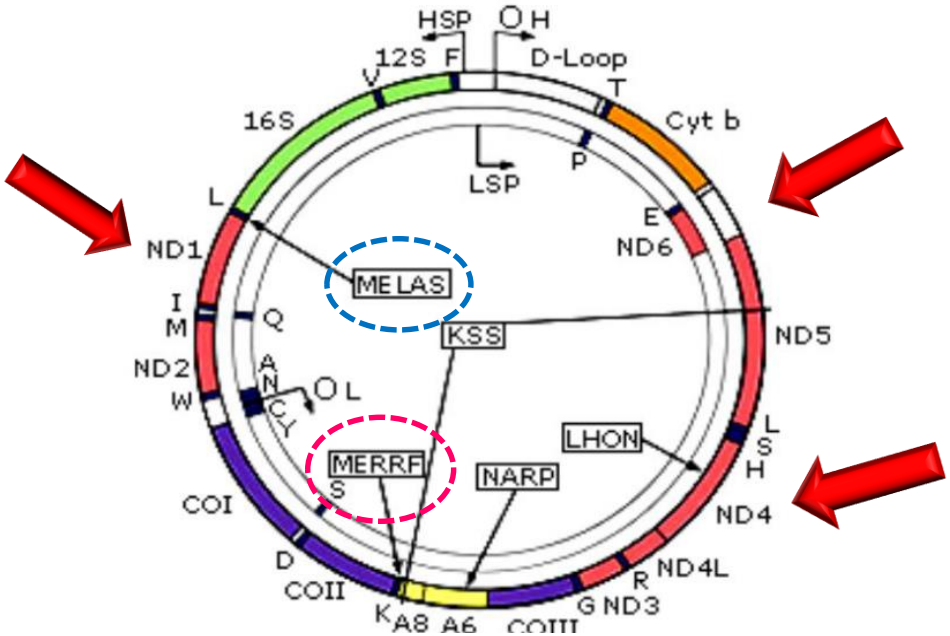
- Описаний у 1979 р. Г. Пірсоном і співр.
- Делеції та одиничні розриви у мтДНК
- Початок захворювання від народження чи в перші місяці
- Порушення екзокринної функції підшлункової залози
- Гіпопластична анемія
- Лактатний ацидоз
- Підвищене співвідношення лактат/піруват
- Комплексна органічна ацидурія
- Підвищення рівня фетального гемоглобіну (HbF)
- Збільшення активності аденозиндезамінази
- Аномалії окисного фосфорилювання та розриви червоних м’язових волокон
- Енцефаломіопатія, атаксія, деменція, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія
- Діарея, затримка фізичного розвитку, ЦД2

Характерні ураження кісткового мозку з вираженою сидеробластною анемією та вакуолізацією еритроїдних і мієлоїдних попередників

© Babsky

# Синдром **MERRF** *(**M**yoclonic **E**pilepsy with **R**agged **R**ed **F**ibres)*

- Мутації гена, що кодує лізинову тРНК мітохондрій в нуклеотидах 8344 і 8356
- Материнський тип успадкування
- Початок захворювання в 3–65 рр.
- Патологія ЦНС (міоклонічна епілепсія, атаксія, деменція з глухотою, атрофія зорових нервів)
- Лактатний ацидоз
- У ліквoрі підвищення білка
- Недостатність 1, 3, 4 комплексів дихального ланцюга

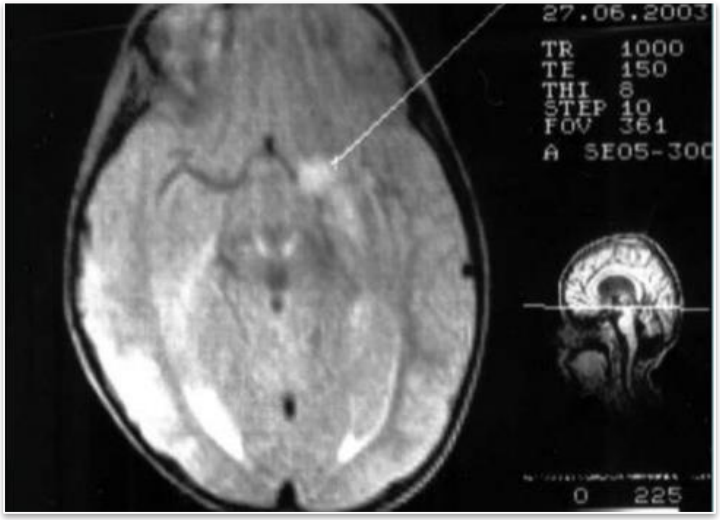



- ЕЕГ: генералізовані комплекси «спайк – хвиля»
- ЕМГ: первинно–м’язовий тип ураження
- КТ: атрофія мозку, лейкоенцефалопатія, кальцифікація базальних гангліїв;
- У біоптатах м’язів –«рвані» червоні волокна

© Babsky

# Синдром **MELAS** *(**M**itochondrial **E**ncephalomyiopathy, **L**actic **A**cidosis, **S**troke-like episodes)*

- Точкові мутації 56–95 % мтДНК (гени: MTTL1, MTTQ, MTTH, MTTK, MTTS1, MTND1, MTND5, MTND6, MTTS2)
- У 80–90 % випадків - мутація в 3243–му нуклеотиді гена лейцинової тРНК мітохондрій (MTTL1)
- Вік виникнення - до 40 р.
- Мігрень з нудотою і блюванням
- Судоми
- В сечі: органічна ацидурія
- КТ: кальцифікація базальних ганглiїв
- «Рвані» червоні волокна в м’язах

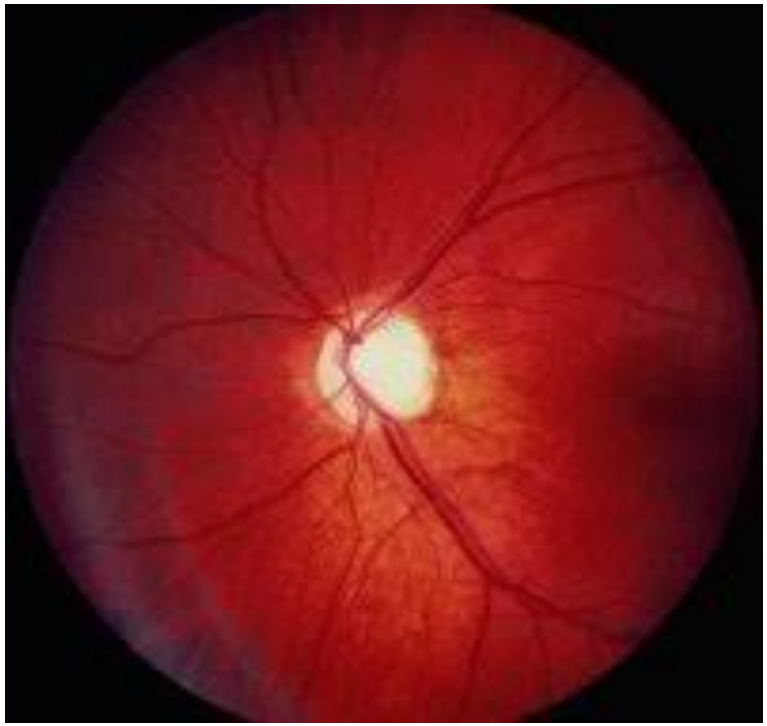



Комп’ютерна томографія (КТ) головного мозку: зони інфарктів в області гемісфер, що зумовлює неврологічну симптоматику

© Babsky

# Синдром Лебера

- Описаний в 1971 р. Теодором Лебером
- У 95%  випадків мутації в трьох мітохондріальних генах:
- ✓ ND1 (мутація LHON 3460 A),
- ✓ ND4 (мутація LHON 11778 A),
- ✓ ND6 (мутація 14484 C)
- Материнський тип успадкування
- Початок захворювання 11–30 років
- Зниження гостроти зору, мікроангіопатія сітківки, набряк диска зорового нерва
- Прогресуючий перебіг з можливою ремісією



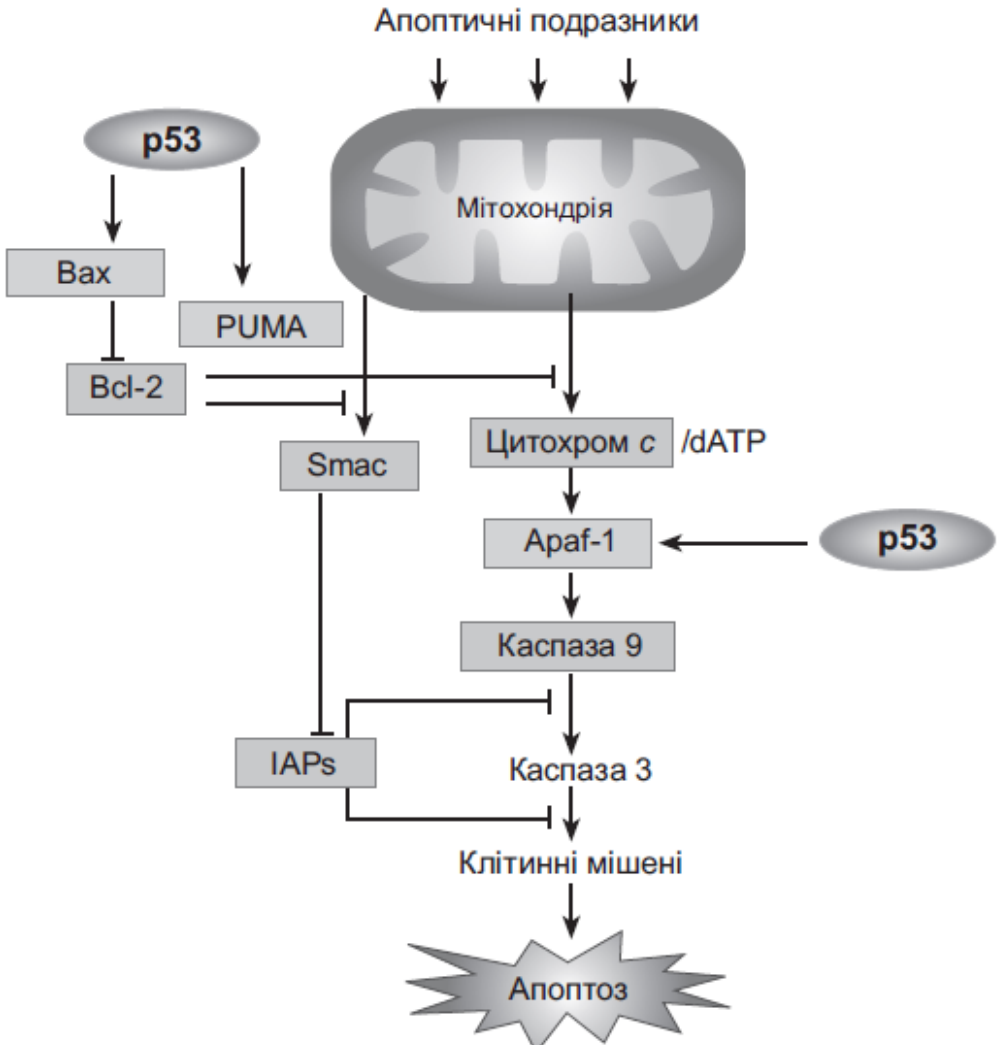
© Babsky

# Спадкові мітохондріальні хвороби

- На сьогодні відомо більш ніж 100 точкових мутацій мтДНК
- Хвороби через порушення функції окисного фосфорилювання: **гастроінтестинальний рефлюкс, цукровий діабет 2 типу, мітохондріальна міопатія, деменція та хорея, раптова дитяча смерть**
- Хвороба **Паркінсона:** делеції мтДНК
- Хвороба **Гентінгтона:** дефекти комплексу III дихального ланцюга мітохондрій тканин мозку і комплексу IV виключно в мітохондріях нейронів стріатума
- Хвороба **Альцгеймера:** множинні точкові мутації мтДНК, дегенерація синапсосомальних мітохондрій, недостатність окисного фосфорилювання, зниження активності піруватдегідрогенази і дефектність комплексу I дихального ланцюга мітохондрій
- **Епілепсія:** патологія енергопродукуючих систем мітохондрій

© Babsky

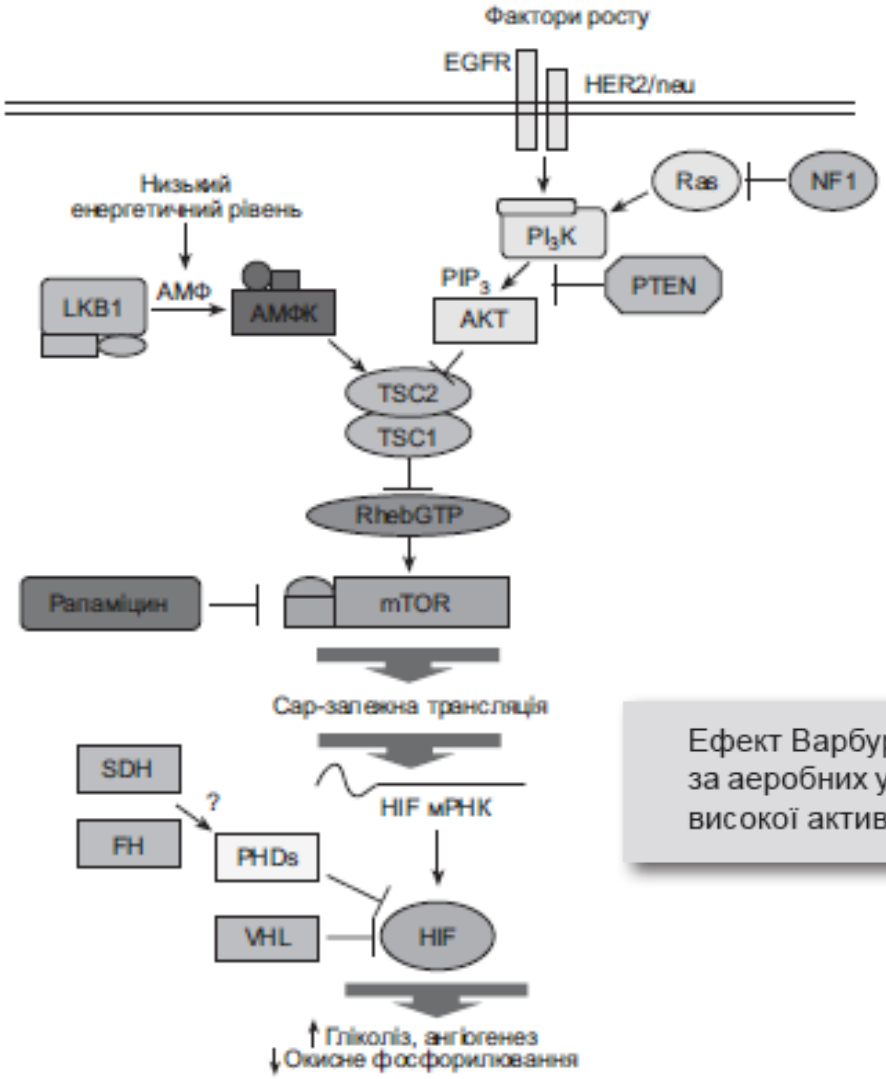
# Роль мітохондрій у формуванні апоптозу




Мітохондрії залучені у процес неоплазії клітини, коли на тлі ефекту Варбурга ракові супресори (зокрема, *p*53) втрачають контроль над мітохондріальним шляхом апоптозу.

© Babsky

# Роль енергетичних процесів, що активуються факторами росту в пухлинах




Ефект Варбурга – це інтенсифікація гліколізу у ракових клітинах навіть за аеробних умов унаслідок надмірної експресії транспортерів глюкози, високої активності ферментів гліколізу, а також лактатдегідрогенази.

Сигнальні механізми, що активуються факторами росту в пухлинах. EGFR – рецептор епідермального фактора росту; HER2/neu – рецептор людського епідермального фактора росту; Ras – малі ГТФази, оверекспресія яких зумовлює рак; $PI_3K$ – фосфатидилінозитол-3-кіназа; NF-1 – нейрофібромін; PTEN – ген гомологу фосфатази і тензину (блокує клітинний цикл на стадії G1; TSC2(1) – туберин (гамартин); RhebGTP – ГТФ-зв'язуючий білок, гомолог Ras; Rapamycin – імунодепресант, який запобігає активації Т і В клітин; SDH – сукцинатдегідрогеназа; FH – фумаратгідратаза; PHDs – метаболічні сенсори пролілгідроксилаз; VHL – білок фон Гіппеля–Ліндау (von Hippel–Lindau). Інші пояснення в тексті [Shaw, 2006]

© Babsky

# Ішемія міокарду та енергетичні процеси

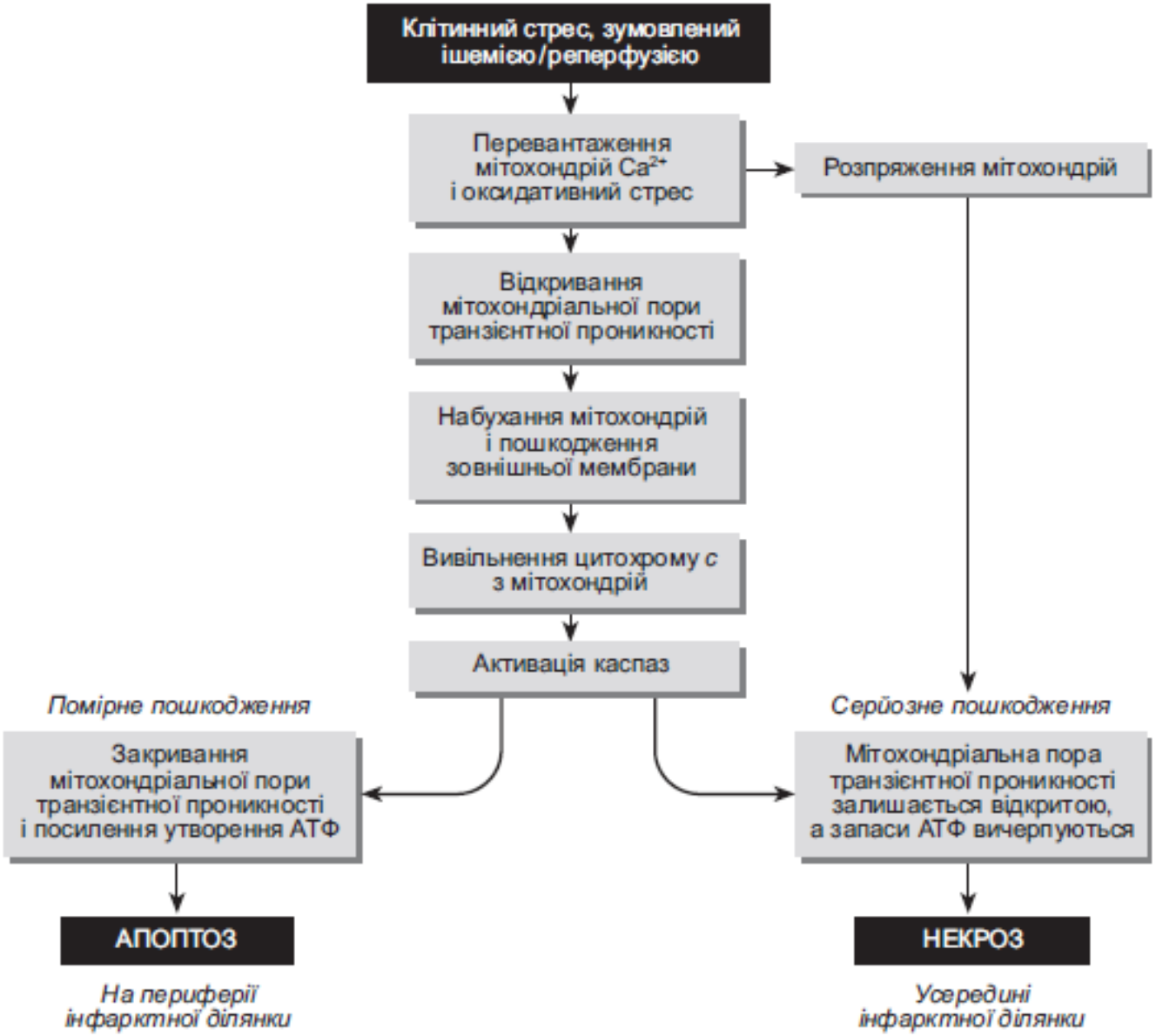
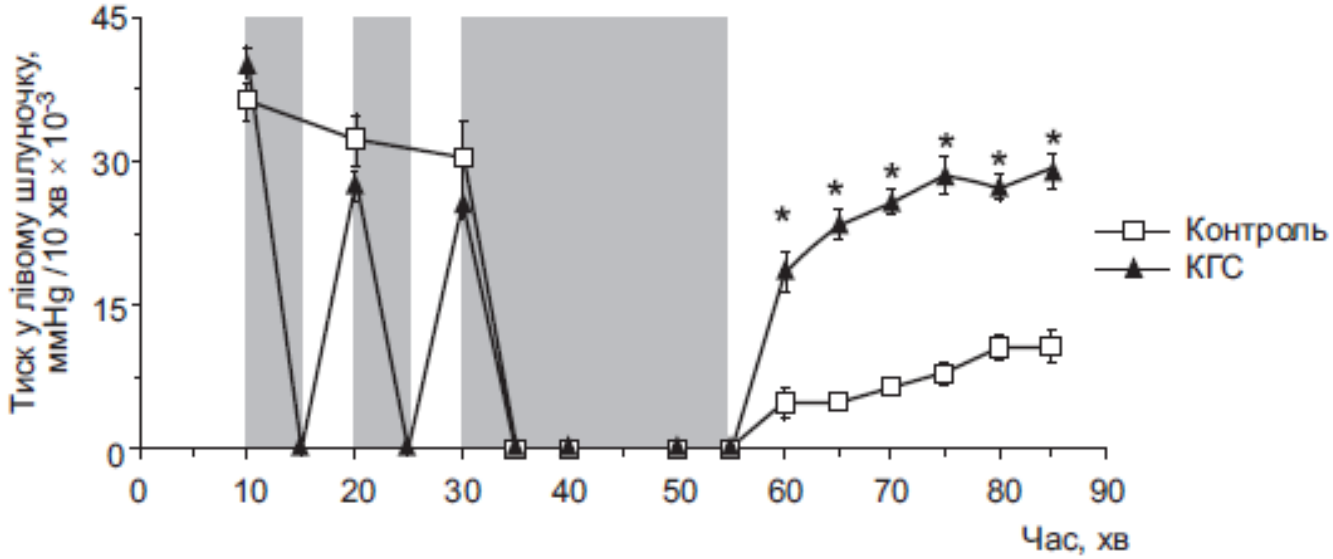



**Рис. 17.5.** Послідовні зміни у мітохондріях і клітинах серцевого м'яза впродовж ішемії та реперфузії [Halestrap, 2006]

© Babsky

# Ішемія міокарду та енергетичні процеси




Зміни тиску в лівому шлуночку серця щура перфузованого за О. Лангендорфом за впливу ішемії (30 хв) і двох коротких (по 5 хв) гіпоксійних сеансів (КГС). * – P < 0,05 vs. Контроль [Crestanello et al., 2002]

За інфаркту міокарда гліколіз не може адекватно компенсувати порушення окисного фосфорилювання, оскільки внаслідок утворення лактату внутрішньоклітинний вміст закислюється. Відновлення нормального кровопостачання (реперфузія) часто призводить до пошкоджень міокарда, що пов'язано із неконтрольованим відкриванням пори транзієнтної проникності крізь мітохондріальну мембрану та генерацією активних форм оксигену.

© Babsky

# Жирні кислоти і транспорт глюкози у м’язах

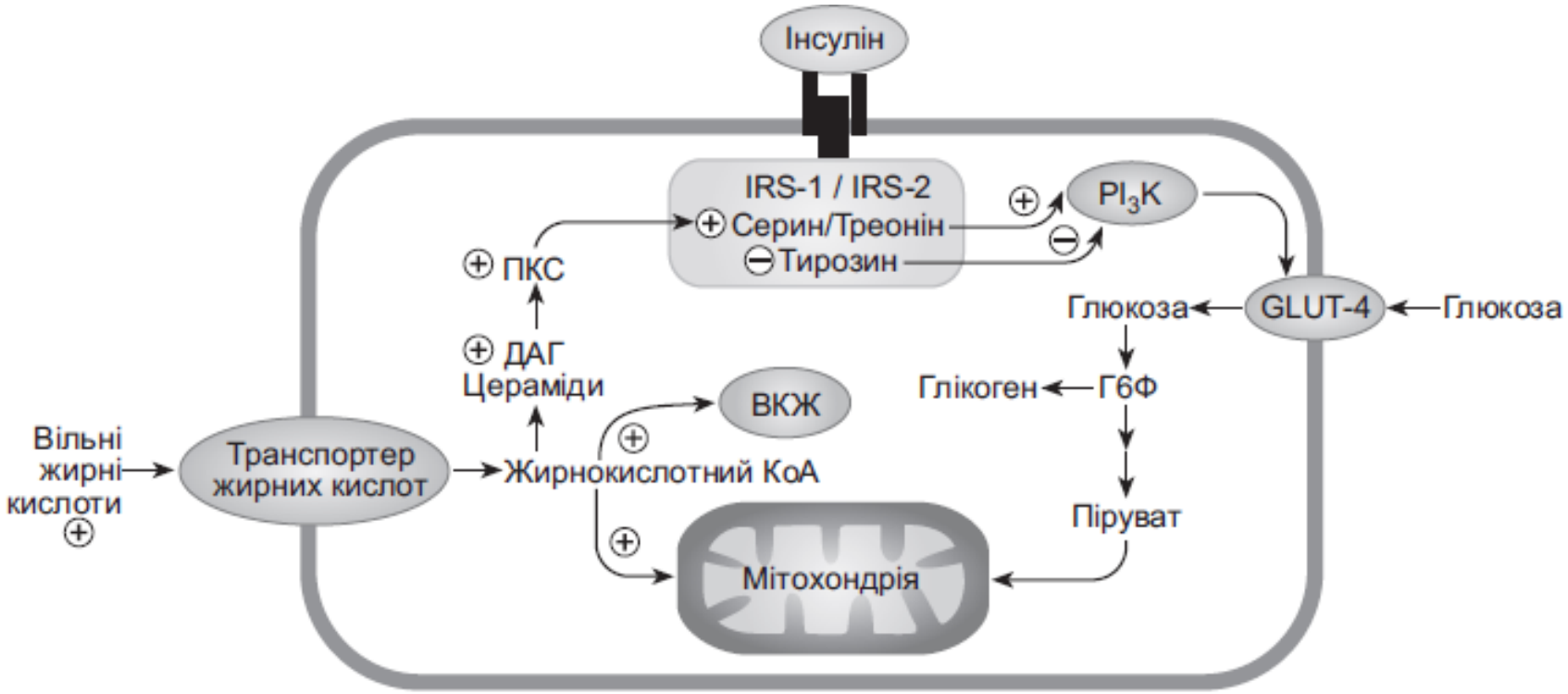
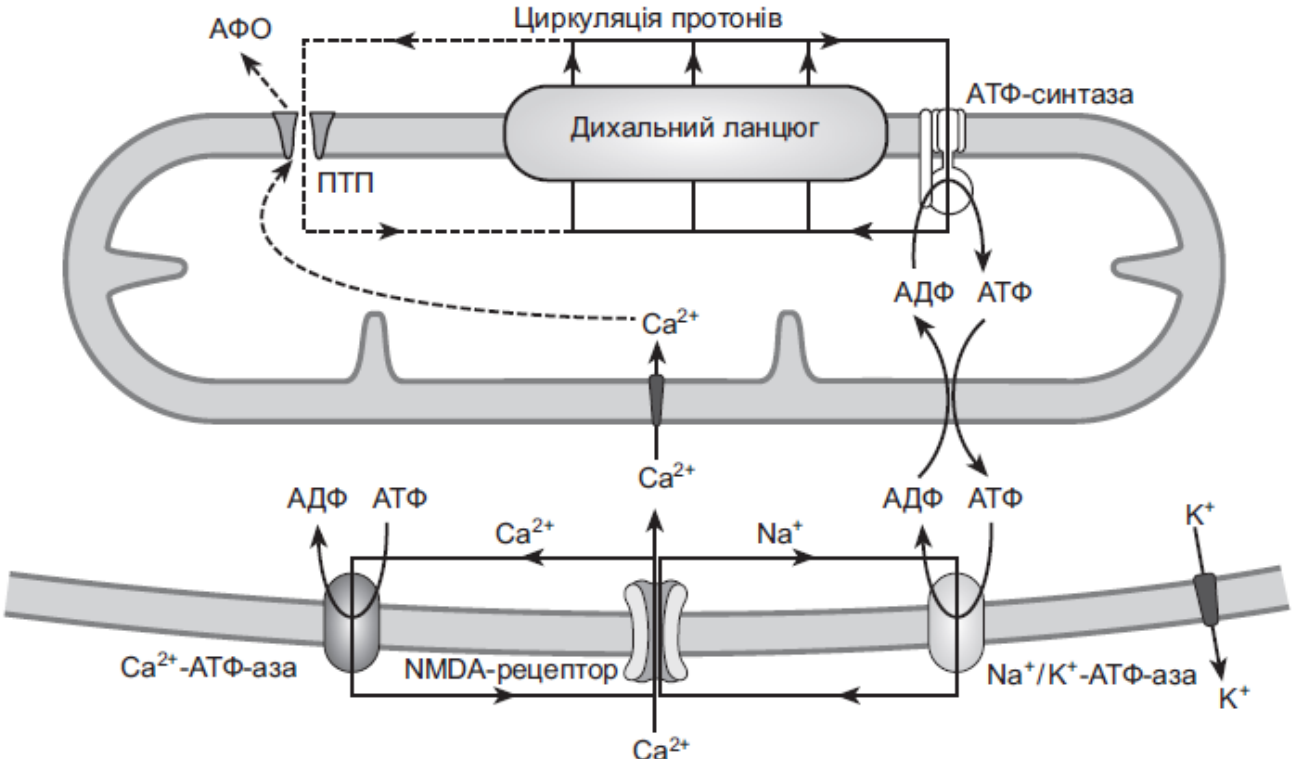



**Рис. 17.7.** Вплив жирних кислот на інсулінстимульований транспорт глюкози у м’язах [Shulman, 2000]. ВКЖ – внутрішньоклітинні жири; ДАГ – диацилгліцерол; ПКС – протеїнкіназа *c*

Цукровий діабет 2 типу – ендокринне захворювання, що супроводжується високим рівнем глюкози у крові внаслідок розвитку інсулінової резистентності. У скелетних м’язах хворих на цукровий діабет 2 типу порушений мітохондріальний біогенез, що призводить до зниження інтенсивності синтезу АТФ у мітохондріях та суттєвого зростання вмісту триацилгліцеролів. Спостерігається також посилений вихід глюкози із печінки та зниження секреції інсуліну β-клітинами.

© Babsky

# Біоенергетичні наслідки хронічної активації NMDA-рецептора




Глутамат у нейрони та клітини глії транспортують $Na^+$-залежні переносники з використанням енергії електрохімічного градієнту $Na^+$, який підтримується $Na^+/K^+$-АТФазою. За інсульту певні ділянки мозку перебувають в умовах гіпоксії, тому синтез АТФ у мітохондріях є пригнічений. У клітинах ішемізованої ділянки мозку гліколіз не може компенсувати дефіцит окисного фосфорилювання, внаслідок чого рівень цитозольного АТФ швидко падає, концентрація глутамату катастрофічно зростає у міжклітинному просторі, неконтрольовано активуються NMDA-рецептори сусідніх клітин, що призводить до їхньої смерті.

© Babsky

# Мітохондріальні патології. Підсумки_1

- Частота ураження органів спадковими мітохондріальними хворобами розташована в ряду: органи центральної нервової системи → міокард → скелетні м'язи → нирки → ендокринні органи → печінка. Головними біохімічними ознаками мітохондріальних хворіб є порушення метаболізму пірувату/лактату, а також активності ферментів дихального ланцюга мітохондрій.
- Для спадкових мітохондріальних хворіб характерне материнське успадкування – хворобу передають лише жінки, але хворіють особи обох статей.
- Мітохондрії залучені у процес неоплазматичної трансформації клітини, коли проходить ненормальний перерозподіл енергетичного метаболізму між гліколізом і окисним фосфорилюванням (ефект Варбурга), а також активуються ключові ферменти гліколізу і лактатдегідрогеназа.
- Подібно до раку за інфаркту міокарда гліколіз не може адекватно компенсувати порушення окисного фосфорилювання, оскільки внаслідок утворення лактату внутрішньоклітинний вміст закислюється, що інгібує фосфофруктокіназу. Але це закислення, ймовірно, не дає можливості активувати пору транзієнтної проникності навіть за високої цитозольної концентрації $Ca^{2+}$, низького АТФ та оксидативного стресу.

© Babsky

# Мітохондріальні патології. Підсумки_2

- Для запобігання некрозу серцевої тканини важливо якнайшвидше відновити нормальний кровообіг. Проте реперфузія часто зумовлює пошкодження (“травми реперфузії”) внаслідок активації пори транзієнтної проникності та утворення активних форм оксигену.
- Для цукрового діабету 2 типу характерним є високий рівень глюкози в крові внаслідок розвитку інсулінової резистентності. У скелетних м’язах хворих на цукровий діабет 2 типу порушений мітохондріальний біогенез, що призводить до зниження інтенсивності синтезу АТФ у мітохондріях та суттєвого зростання вмісту триацилгліцеролів. Спостерігається також посилений вихід глюкози із печінки та зниження секреції інсуліну β-клітинами.
- За інсульту певні ділянки мозку перебувають в умовах гіпоксії, тому синтез АТФ у мітохондріях є пригнічений. У клітинах ішемізованої ділянки мозку гліколіз не може компенсувати дефіцит окисного фосфорилювання, внаслідок чого рівень цитозольного АТФ швидко падає, концентрація глутамату катастрофічно зростає у міжклітинному просторі, неконтрольовано активуються NMDA-рецептори сусідніх клітин, що призводить до їхньої смерті.

© Babsky

# Додаткова література по спадкових хворобах


1. Бігуняк Т.В.. Медико–генетичні та біохімічні аспекти мітохондріальних хвороб // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 1 – С. 8–14
2. Помагайбо В. М., Петрушов А. В. Генетика людини – К: ВЦ «Академія», 2014. – 280 с.
3. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б., Здибська О.П. та ін. Мітохондріальні хвороби. К., 2005. – 37с.
4. Єрошенко Г. А., Шепітько В. І., Борута Н. В. Поняття про мітохондріальні хвороби. Мітохондріальні регулятори апоптозу та виживання клітин. Світ медицини та біології. – 2013. – № 3(40). – С. 73–81.
5. Finsterer J. Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNALeu (UUR) mutation // Acta Neurol. Scand. 2007. Vol. 116, # 1. — P. 1—14.

# Додаткова література


*Abu-Amero K.K., Al-Dhalaan H., Bohlega S.* et al. A patient with typical clinical features of mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) but without an obvious genetic cause: a case report // J. Med. Case Rep. – 2009. – Vol. 3. – P. 77–82.

*Babsky A., Doliba Nic., Doliba Nat.* et al. $Na^+$ effects on mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation in diabetic hearts // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2001. – Vol. 226, N 6. – P. 543– 551.

*Halestrap A.P.* Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die // Biochem. Soc. Trans. – 2006. – Vol. 34. – P. 232–237.

*Crestanello J.A., Doliba N.M., Babsky A.M.* et al. Opening of potassium channels protects mitochondrial function from calcium overload // J. Surg. Res. – 2000. – Vol. 94, N 2. – P. 116–123.

*Crestanello J.A., Doliba N.M., Babsky A.M.* et al. Ischemic preconditioning improves mitochondrial tolerance to experimental calcium overload // J. Surg. Res. – 2002. – Vol. 103, N 2. – P. 243–251.

*Iwabu M., Yamauchi T., Okada-Iwabu M.* et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by $Ca^{2+}$ and AMPK/SIRT1 // Nature. – 2010. – Vol. 464, N 7293. – P. 1313-1319.

*McCarty M.F.* AMPK activation as a strategy for reversing the endothelial lipotoxicity underlying the increased vascular risk associated with insulin resistance syndrome // Med. Hypotheses. – 2005. – Vol. 64, N 6. – P. 1211–1215.

*Mootha V.K., Lindgren C.M., Eriksson K.F.* et al. PGC-1 alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes // Nat. Genet. – 2003. – Vol. 34, N 3. – P. 267–273.

*Shaw R.J.* Glucose metabolism and cancer // Curr. Opin. Cell Biol. – 2006. – Vol. 18. – P. 598–608.

*Supale S., Li N., Brun T., Maechler P.* Mitochondrial dysfunction in pancreatic β cells // Trends. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 23, N 9. – P. 477–487.

*Szendroedi J., Frossard M., Klein N.* Lipid-induced insulin resistance is not mediated by impaired transcapillary transport of insulin and glucose in humans // Diabetes. – 2012. – Vol. 61, N 12. – P. 3176-3180.

*Weisová P., Anilkumar U., Ryan C.* et al. 'Mild mitochondrial uncoupling' induced protection against neuronal excitotoxicity requires AMPK activity // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1817, N 5. – P. 744-753.


© Babsky