

УДК 575.1 : 616 – 056.7 : 576.3

© Н.С. Прохорова, Л.А. Демиденко, 2010.

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК И НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Н.С. Прохорова, Л.А. Демиденко

*Кафедра медицинской биологии (зав. кафедрой - проф. Лазарев К.Л.),
ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь*

MITOCHONDRIAL DNA AND INHERITED HUMAN PATHOLOGY

N. S. Prochorova, L. A. Demidenko

SUMMARY

In the article we have analyzed the modern literature devoted to the links between mitochondrial DNA and mitochondrial human diseases that are the most common in paediatric practices and can lead to various complications up to disability.

МИТОХОНДРИАЛЬНА ДНК І СПАДКОЄМНА ПАТОЛОГІЯ ЛЮДИНИ

Н.С. Прохорова, Л.А. Деміденко

РЕЗЮМЕ

У статті проведений аналіз сучасної літератури про зв'язок мітохондріальної ДНК і мітохондріальних захворювань людини, які найчастіше зустрічаються в практиці лікарів-педіатрів і ведуть до ускладнень та до інвалідизації хворих.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальная ДНК, митохондриальные болезни.

В последние годы появилась крайне важная информация для студентов медицинских университетов и практикующих врачей о связи митохондриальной ДНК (мтДНК) и наследственной патологии человека [5, 6, 7]. Доказано, что генетические дефекты мтДНК ведут к большой группе митохондриальных заболеваний, материалы о которых весьма малочисленны и малоизвестны. Поэтому целью работы явился анализ имеющихся в доступной литературе данных об особенностях и роли мтДНК в наследовании митохондриальных заболеваний, их этиопатогенезе, классификации и основах лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы работы по проблемам особенностей митохондриальных болезней, отраженные в поисковой системе Google за 2000-2010 годы, в том числе вышедшие на Украине и в России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Митохондрии – «энергетические станции клетки» - постоянно присутствующие в клетках человека органеллы, участвующие в процессах клеточного дыхания и преобразующие энергию в форму, доступную для использования другими структурами цитоплазмы. Каждая митохондрия образована двумя мембранами – наружной и внутренней, между которыми расположено межмембранное пространство шириной 10-20 нм. Наружная мембрана ров-

ная, а внутренняя образует кристы, благодаря которым площадь её существенно увеличивается. Пространство, ограниченное внутренней мембраной, заполнено коллоидным митохондриальным матриксом. Он имеет мелкозернистую структуру и содержит множество различных ферментов [1, 2, 14].

В отличие от других органелл, митохондрии обладают собственной генетической системой, необходимой для их самовоспроизведения и синтеза белков. Они имеют свои ДНК, РНК и рибосомы, которые находятся в матриксе и отличаются от таковых в ядре клетки.

Митохондриальная ДНК человека – это двухцепочечная кольцевая молекула, содержащая 16 600 пар оснований. Она кодирует 22 молекулы т-РНК, 2- р-РНК и 13 полипептидов ферментов дыхательной цепи. Таким образом, в митохондриях человека, как и других эукариотических организмов, имеется собственная генетическая система, в которой участвует мтДНК, митохондриальные рибосомы, т-РНК и белки, обеспечивающие процессы транскрипции, трансляции и репликации мтДНК [9, 13].

Процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях обеспечивают образование основного энергетического субстрата всех метаболических процессов (АТФ), потому мутации структурных генов мт ДНК, часто приводят к различным нарушениям энергетического обмена в клетках. Эти нару-

шения лежат в основе патологических состояний, называемых митохондриальными болезнями человека [3,15]. Кроме этого, мтДНК передается исключительно с цитоплазмой яйцеклеток, так как сперматозоиды практически не содержат митохондрий. Поэтому митохондриальные гены и митохондриальные болезни наследуются только по материнской линии.

Впервые информация о митохондриальных заболеваниях появилась в 1962 году, когда у молодой женщины было определено гиперметаболическое состояние со структурно аномальными митохондриями и нарушением функции дыхательной цепи органелл – симптомы, известные сегодня как болезнь Люфга.

В дальнейшем молекулярные механизмы митохондриальных заболеваний были изучены с использованием полимеразной цепной реакции, ДНК-гибридизации по Саузерну и других молекулярно-генетических методов исследования [4, 7,15]. И к настоящему времени известно уже свыше 200 митохондриальных заболеваний, в основе которых лежат нарушения функции системы окислительного фосфорилирования.

Известны две основные группы мутаций, возникающих в мтДНК:

1) мутации, связанные с делециями более или менее значительных фрагментов молекулы (прим.: прогрессирующая наружная офтальмоплегия, синдром Пирсона, проявляющийся нарушением функции костного мозга, поджелудочной железы и другие патологические состояния);

2) точковые мутации – при этом имеет место митохондриальный полиморфизм, когда в каждой клетке присутствует как нормальная так и мутантная мтДНК. При последующей репликации мтДНК и клеточных делениях формируются варианты клеток, накапливающих нормальные и мутантные молекулы в разных соотношениях.

Тот или иной полиморфизм может наследоваться всеми детьми от матери [6,12]. Примеры – оптическая нейропатия Лебера, связанная с прогрессирующей атрофией зрительного нерва и приводящей к слепоте в возрасте до 20 лет, melas-синдрома, проявляющегося в энцефалопатии (головные боли, судороги, нарушение умственного развития) и др. заболевания.

Обращает на себя внимание тот факт, что влияние мутаций в мтДНК на функции той или иной ткани зависит от уровня потребления ею АТФ. Поскольку наиболее энергозависимыми являются центральная нервная система и мышечная система, то клинически такие мутации проявляются чаще всего в форме различных нейропатий и миопатий, поражаются сердце, почки, глаза, эндокринные органы.

В большинстве случаев эти заболевания характеризуются большой вариабельностью имеющейся симптоматики [10, 13, 17]. Есть также основания счи-

тать, что по мере накопления мутаций мтДНК в соматических клетках индивидуума в них идет прогрессирующий процесс разбалансирования реакций окислительного фосфорилирования, который является одной из основных причин старения организма. У лиц пожилого возраста мутации мтДНК обнаруживаются с частотой 50%.

Интересно отметить, что мутации могут происходить не только в митохондриальном геноме, но и в ядерном. Однако в мтДНК мутации накапливаются в 10-20 раз быстрее, чем в ядерной ДНК. Это объясняется тем, что мтДНК не защищена белками гистонами, а древние, доставшиеся от бактериальных предков, механизмы репарации её повреждений несовершенны. Спектр митохондриальных заболеваний обширен, нарушения энергетического обмена в клетках лежат в основе следующих синдромов:

- болезнь Альцгеймера;
- болезнь Паркинсона;
- гастроинтестинальный рефлюкс;
- инсулиннезависимый сахарный диабет;
- летальная детская митохондриальная миопатия;
- матерински наследуемый синдром Лея;
- митохондриальная миопатия;
- синдром деменции и хореи;
- синдром миоклонической эпилепсии;
- сахарный диабет и тугоухость;
- синдром миопатии и сахарного диабета;
- синдром мультисистемных митохондриальных расстройств;
- синдром внезапной детской смерти;
- лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды;
- синдром прогрессирующей миоклонической эпилепсии;
- семейный двусторонний некроз полосатых тел;
- синдром атаксии, миоклонии и тугоухости.

Классификация и особенности митохондриальных заболеваний, связанных с мутациями мтДНК представлены в табл. 1.

Особенно большое количество наследственной патологии человека, в том числе и митохондриальных заболеваний, наблюдается в практике врачей-педиатров [5, 11, 18, 19].

Известно, что не менее трети всех детей-инвалидов в симптомокомплексе своих болезней имеют признаки полисистемного нарушения клеточной энергетики.

Обнаружено наличие митохондриальных нарушений при таких патологиях у детей: болезни соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данло), туберозный склероз, ряд неэндокринных синдромов, сопровождающихся задержкой роста (остеохондродисплазии, синдром Сильвера-Рассела и др.), выявлено влияние митохондриальной недостаточности на течение ряда кардиологических, хирургических и др. заболеваний, в том числе и сахарного диабета.

Таблица 1.

Генетическая классификация митохондриальных болезней человека

Мутации мтДНК	Название заболевания	Основные характеристики заболевания	Возраст, в котором проявляется заболевание	Тип наследования
Делеции мтДНК	Синдром Кернса-Сейра	Прогрессирующая наружная офтальмоплегия, пигментный ретинит, атаксия, интенционный тремор, атриовентрикулярная блокада сердца, повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости более 1 г/л, "рваные" красные волокна в биоптатах скелетных мышц.	4-18 лет	S или M
	Синдром Пирсона	Гипопластическая анемия, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, иногда возможно развитие энцефаломиопатий, прогрессирующей наружной офтальмоплегии, атаксии.	с рождения или в первые месяцы жизни	S
Точковые мутации	Наследственная атрофия зрительных нервов Лебера	Острое или подострое снижение остроты зрения на один или оба глаза. Сочетание с неврологическими и костно-суставными нарушениями. Микроангиопатия сетчатки	20-30 лет	M
	Синдром NARP (невропатия, атаксия, пигментный ретинит)	Сочетание невропатии, атаксии и пигментного ретинита. Задержка психомоторного развития. Деменция. Наличие "рваных" красных волокон в биоптатах мышечной ткани		M
	Синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия, "рваные" красные волокна)	Миоклоническая эпилепсия, атаксия, деменция в сочетании с нейросенсорной глухотой, атрофией зрительных нервов и нарушениями глубокой чувствительности. Лактатацидоз. При проведении ЭЭГ обследования выявляются генерализованные эпилептические комплексы "полиспайк-медленная волна". "Рваные" красные волокна в биоптатах скелетных мышц	3-65 лет	M
	Синдром MELAS (митохондриальный энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды)	Мигреноподобные головные боли с тошнотой и рвотой. Инсультоподобные эпизоды. Судороги. Лактатацидоз. "Рваные" красные волокна в биоптатах мышц	до 40 лет	M

Примечание: Где: M – материнский; S – спорадический.

Лечение митохондриальных болезней проводится по двум основным направлениям. Первое – повышение эффективности энергетического обмена в тканях. Для этого вводятся препараты, компоненты которых обеспечивают тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование (тиамин, рибофлавин, никотинамид, коэнзим Q₁₀, витамин С, цитохром и др.). Второе направление терапии – предупреждение повреждения митохондриальных мембран свободными радикалами с помощью антиоксидантов (витамины Е и С) и мембранопротекторов [8, 14, 16, 20].

В заключении следует особо подчеркнуть, что открытие в последние годы роли митохондрий в чувствительности к лекарствам, их ключевой роли в старении, апоптозе и нейродегенеративных расстройствах привело к созданию митохондриальной медицины.

ВЫВОДЫ

1. Мутации генома мтДНК лежат в основе большой группы наследственной патологии человека – митохондриальных заболеваний.

2. Митохондриальные заболевания наследуются только от матери всем её детям, так как при оплодотворении в яйцеклетку проникает только ядерная ДНК сперматозоида. Случаев отцовской передачи не было задокументировано.

3. Нарушения процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях связаны со многими заболеваниями нервной системы, глаз, мышечной системы, сердца, почек, эндокринных органов, которые имеют тяжелое клиническое течение и вызывают инвалидизацию.

4. У лиц пожилого возраста в различных клетках накапливаются мутации мтДНК, что ведет к разбалансированию реакций окислительного фосфорилирования, которые являются основной причиной старения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бариляк И.Р., Ковальчук Л.Е. Скибан Г.В. Медико-генетичний словник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 200-376.
2. Биология. Под ред. Ярыгина В.Н. – М.: Высшая школа, 2001. – С. 13-15.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М: Медицина, 1997. – 288с. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. – 2007. - №2.
4. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. К: Здоров'я, 2001. Сухоруков В.С., Нарциссов Р.П., Петричук Р.В. и др. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях // Архив патол. – 2000. - № 62(2). – С. 19-21.
5. Вельтишев Ю.Е., Темин П.А. Митохондриальные болезни. Наследственные болезни нервной системы. – М.: Медицина, 1998. – 4. – С. 346-409.
6. Генетика. Иванов В.И. М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. – 638 с.
7. Жаданов С.И. Гречанина Ю.Б. Гусар В.А. Митохондриальные болезни // 3 турботого про дитину. – 2009. - №5. – С. 1-9.
8. Пішак В.П., Мещишен І. Ф., Пішак О.Ф. Основи медичної генетики. Чернівці: Мед академія. – 2000. – 248 с.
9. Сукурник Р.И., Дербенева О.А., Стариковская Е.Б. Митохондриальный геном и митохондриальные болезни человека // Генетика. – 2002. – Т. 38, № 2 – С. 1-10.
10. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. – 2007. - № 2.
11. Сухоруков В.С., Нарциссов Р.П., Петричук Р.В. и др. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях // Архив патол. – 2000. - № 62(2). – С. 19-21.
12. Щипков В.П., Кривошеина Г.Н. Общая и медицинская генетика. М.: Academia, 2003. – 252 с.
13. Attardi G. Role of mitochondrial DNA in human aging. *Mitochondrion*. – 2001, 1(1). – P.1.
14. Howele N. *Journal of Bioenergetics. Biomembranes*. – 1997. – 29(2). – p. 165-173.
15. Jorde L.B., Carey J.C., Bamzad M.J. *Medical genetics*. St. Souis: Mosly, 1999. – 372 p.
16. Korf B.R. *Human Genetics*. Blackwell science, 1996. – p. 1-361.
17. Luft R. The development of mitochondrial medicine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1994. – P. 8731-8738.
18. Scheffler L.E. A century of mitochondrial research: achievements and perspectives. *Mitochondrion*. – 2001. - 1(1). – P. 3-31.
19. Shapira A.H.V. *Mitochondrial disorders* // *Biochim Biophys Acta*. – 1999. – 1410(2). – P. 99-102.
20. Sutton H.E. An introduction to human genetics. – 1995. – 535 p.