

УДК 576.311:576.4

ОСОБЕННОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЧЕЛОВЕКА

Э.А. ДЕМИНА

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
Украина, 03022 Киев, ул. Васильковская, 45
e-mail: iepor@onkonet.kiev.ua

Статья посвящена анализу современного уровня знаний о механизмах возникновения и особенностях митохондриальной патологии, обуславливающих сложности ее диагностики и терапии.

Ключевые слова: гены, мутации, митохондриальная патология.

Статья посвящается светлой памяти выдающегося ученого в области генетики, моего научного руководителя, профессора Игоря Романовича Бариляка.

В процессе эволюции эукариотической клетки происходили и продолжают происходить глубочайшие перестройки аппарата воспроизведения и реализации генетической информации [1]. Среди генетических систем одной из наиболее динамичных является система митохондрий. В контексте постоянного диалога с ядерным геномом митохондрии потеряли свою автономию вследствие переноса практически всех белок-кодирующих генов в ядро [2]. Мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) являются причиной целого ряда наследственных заболеваний человека, а причины высокого уровня изменчивости мтДНК человека остаются во многом неясными. Дефекты в митохондриальных генах ответственны за различные болезни человека и причиной их является снижение или нарушение производства АТФ, которое осуществляется посредством цепи транспорта электронов от продуктов цикла лимонной кислоты [3].

Митохондрии, органеллы цитоплазмы, играют ключевую роль в окислительном фосфорилировании, аэробном метаболизме глюкозы и жирных кислот, сигнальном пути кальция и апоптозе клеток [4]. Еще в 1890 г. Альтман (цит. по [5]) назвал митохондрии биобластами и считал их элементарными организмами, живущими внутри клетки. В митохондриях посредством окислительного фосфорилирования синтезируется около 90 % всей клеточной АТФ, используемой в качестве основного источника химической энергии [3, 6]. Эффективность работы митохондрий очень высока. На фотографии митохондрий (рисунок) видно обилие внутренних мембран. Субстраты, на которые действуют окислительные ферменты в матриксе, импортируются с помощью набора транслоказ – ферментов, находящихся именно во внутренних мембранах митохондрий.

© Э.А. ДЕМИНА, 2010

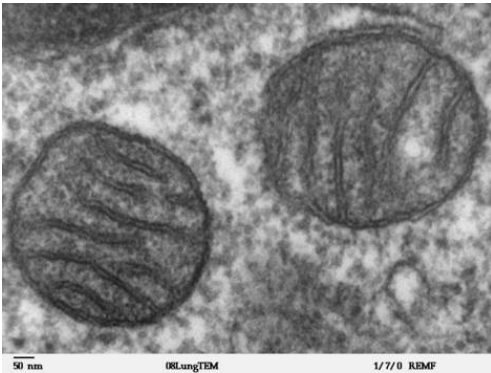


Рисунок. Электронно-микроскопическая фотография митохондрий в поперечном сечении [7]. Увеличение 5×10^4

Митохондрии наследуются по материнской линии и содержат в себе ДНК, состоящую у человека из 16 568 пар оснований. Такая короткая нуклеотидная последовательность ДНК кодирует лишь незначительную часть всех белков и РНК, содержащихся в митохондрии. Мутации в ДНК митохондрий возникают чаще и легче, чем в ДНК ядер клеток, поскольку в митохондриях не существует механизма репарации ДНК; они не защищены гистонами (белками с щелочными свойствами), которые находятся в ядрах клеток эукариот в составе комплексов с ДНК (хроматин, нуклеосомы). Митохондрии не являются самовоспроизводящимися генетическими системами. Репликация и транскрипция их генома зависит от трансдействующих факторов, кодируемых ядерным геномом, таких как *BRCA1*.

В целом митохондрия представляет собой “генетическую химеру, так как ее 13 важнейших полипептидов кодируются митохондриальным геномом, а сотни других, из которых собрана митохондрия, кодируются ядерными генами” [7]. Как было сказано выше, митохондрии не подвергаются митозу. Каждая из них содержит мтДНК, которые не реплицируются синхронно с ядерными хромосомами и в процессе де-

ления распределяются между дочерними клетками случайным образом. У всех эукариотов мтДНК играют одну и ту же роль: кодируют ограниченное число молекул РНК и белков, необходимых для биогенеза и функционирования митохондрий [8]. В большинстве случаев эти белки являются компонентами ферментных комплексов окислительного фосфорилирования. Перечисленные особенности объясняют тот факт, что митохондриальная наследственность является более сложной, чем ядерно-хромосомная [9,10].

Следует отметить, что в течение последнего десятилетия были определены полные последовательности большого числа митохондриальных геномов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что митохондриальный геном эволюционировал от единого предка, общего для всех существующих эукариот; а также о том, что митохондриальная и ядерная компоненты клеток эукариот возникли одновременно [5,10].

В контексте эволюции митохондрий интерес вызывает феномен существования митохондриальных псевдогенов, расположенных в ядерном геноме [10]. Различные биологические виды содержат разное количество таких генов; их намного больше в ядре клеток растений, чем у животных, а также в ядерном геноме человека по сравнению с таковым у дрозофилы [11].

Клетки млекопитающих содержат от 1–3 до нескольких тысяч митохондрий, каждая из которых несет от 2 до 15 копий митохондриальной ДНК, в которой могут возникать структурные изменения, связанные с развитием многих “митохондриальных” болезней, дегенеративных процессов, онкогенеза, старения организма. Один из современных постулатов механизма старения связан с накоплением структурных изменений в митохондри-

альной ДНК и отсутствием систем репарации в митохондриях. Накопление в ней мутаций, делеций обусловлено окислительными повреждениями в постмитотических клетках. С увеличением возраста частота повреждений и мутаций в ДНК митохондрий клеток головного мозга, сердца, мышц скелета повышается и играет существенную роль в развитии дегенеративных процессов. Установлено, что для опухолевых клеток характерна высокая нестабильность митохондриального генома, определяемая по частоте мутаций и микросателлитному полиморфизму [7].

Развитие злокачественных новообразований связано с накоплением мутаций, которые возникают как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК (мтДНК). Гены, находящиеся в мтДНК опухолевых клеток, подвергаются усиленному воздействию агрессивных соединений кислорода. Это вызывает накопление многократно большего числа мутаций в мтДНК, чем в ядерной ДНК; далее происходит вытеснение митохондрий с нормальными генами за счет преимущественного размножения митохондрий с мутантной ДНК. Если в ядерной ДНК, может присутствовать лишь одна или две копии мутантного гена, то в митохондриях опухолевой клетки может быть от нескольких сотен до 10 000 копий мутантного гена мтДНК. Из этого следует, что, если анализировать мутантные гены митохондрий в плазме крови онкологических больных, чувствительность диагностического теста можно увеличить в сотни раз по сравнению с методом выявления онкогенов из ядерной ДНК опухолевой клетки. Если сейчас возможным пределом размера обнаруживаемой опухоли считается очаг 2-3 мм, то при обнаружении в крови мутантной мтДНК, происходящей из опухолевых клеток, можно будет определить новообразование диаметром до 1 мм [7]. Повышенная скорость мутирования мтДНК (примерно в 10 раз чаще,

чем ядерная ДНК) может служить одной из причин старения и развития генетических болезней.

Следует отметить, что одним из наиболее загадочных аспектов генетики митохондрий человека является многообразие генетических болезней, связанных с мутациями в мтДНК [12–14]. Отличительной особенностью этих генетических заболеваний, как указывалось выше, является материнское наследование – эмбрион получает всю цитоплазму с содержащимися в ней митохондриями вместе с яйцеклеткой, в то время как в сперматозоидах цитоплазма практически отсутствует. То есть, если гены, заключенные в ядерной ДНК, потомки получают поровну от обоих родителей, то митохондриальные гены передаются потомкам только от матери. Поэтому наследование мутаций в митохондриальном геноме носит особый характер [15–17].

Следующей особенностью митохондриальной патологии является гетероплазмия, при которой отношение мутантных молекул мтДНК к немутантным может варьировать не только среди потомков одной и той же матери, но у одного и того же индивидуума – от одной ткани к другой, и в зависимости от стадии развития организма. Первой причиной гетероплазмии может быть неравномерное распределение митохондрий между дочерними клетками в процессе цитокинеза; а второй – следствие дифференциальной репликации мутантной мтДНК в течение жизни индивидуума [18]. Отсюда и различная выраженность митохондриальных заболеваний у разных больных. При этом митохондриальная патология будет зависеть как от природы мутаций, так и от индивидуального генетического фона. Хотя мутации, нарушающие функции митохондрий, могут происходить как в митохондриальном, так и в ядерном геномах, но боль-

шинство дефектов, приводящих к развитию митохондриальной патологии, возникает в генах самих митохондрий [19]. Эти органеллы являются своеобразной зоной повышенного мутационного риска: интенсивно протекающие в них окислительно-восстановительные процессы с избытком поставляют свободные радикалы, повреждающие ДНК. В митохондриях, так называемых “энергетических станциях”, функционируют порядка 80 ферментов, которые перерабатывают поступающее из цитоплазмы “сырье” – продукты клеточного обмена веществ. Образующаяся при этом энергия в дальнейшем преобразуется в механическую – в мышечных клетках, в биоэлектрическую – в нервных и т.д. Дефект любого из ферментов митохондрий нарушает слаженную работу всей “энергетической станции”. При этом в первую очередь страдают наиболее энергозависимые ткани и органы – центральная нервная система, скелетные и сердечная мышцы, почки, печень, эндокринные железы. В спектре митохондриальных патологий доминируют поражения центральной нервной системы и мышечной ткани. Приведем примеры таких патологий [7, 20–24].

– Зрительная нейропатия, которую впервые описал в конце XIX века Т.К. Лебер. Вызывается миссенс-мутацией в белке, который кодируется мтДНК.

– Синдром Кернса-Сейра – нейро-мышечные симптомы, дыхательная недостаточность, слабоумие и др. Является следствием больших делеций мтДНК, особенность которых – гетероплазмия.

– Диабет, развивающийся в зрелом возрасте – следствие делеции, либо замены оснований в гене лейциновой тРНК, вследствие чего в митохондриях нарушается терминация транскрипции.

– Миоклоническая эпилепсия – патология центральной нервной системы и де-

фекты мышечной в виде “разорванных” мышечных волокон. Вызывается заменой оснований в гене митохондриальной лизиновой тРНК.

– Определенная часть митохондриальной патологии обусловлена мутациями в ядерных генах, которые кодируют митохондриальные белки.

В распознавании митохондриальной патологии ключевую роль играет ДНК-диагностика. Достаточно высокая изменчивость клинических форм этой патологии затрудняет их идентификацию и, соответственно, терапию. Лечение таких больных малоэффективно и сводится, в основном, к паллиативным методам (назначению убихинона, аскорбиновой кислоты и др.). Обсуждаются перспективы применения генной терапии, трудности проведения которой связаны, в первую очередь, с тем, что доставка терапевтических макромолекул митохондрий осложняется, так как механизмы транспорта молекул через митохондриальные мембраны специфичны [25, 26]. Для развития этого направления необходимо проведение дальнейших исследований с целью углубленного изучения особенностей митохондриальной патологии.

Список литературы

1. Smirnov A., Tarassov I., Mager-Heckel A.-M., Martin R.P., Krashennnikov I.A., Entelis N. Two distinct structural elements of 5S rRNA are needed for its import into human mitochondria // RNA. – 2008. – Vol. 14. – P. 749–759.
2. Тейлор Д., Грин Н., Стаут. У. Биология. – М.: Мир, 2006. – 370 с.
3. Уиллет Э. Генетика без тайн. – М.: ЭКСМО, 2008. – 280 с.
4. Корниенко И.В., Малярчук Б.А. Анализ механизмов возникновения мутаций в митохондриальной ДНК человека // Молекулярная биология. – 2005. – № 5. – С. 869–877.
5. Gray M.W., Burger G., Lang B.F. Mitochondrial evolution // Science. – 1999. – Vol. 283, № 5407. – P. 476–481.

6. Gray M.W. Origin and evolution of mitochondrial DNA // Annu. Rev. Cell Biol. – 1989. – Vol. 5. – P. 25–50.
7. Макконки Э. Геном человека (пер. с англ.). – М.: Техносфера, 2008. – 287 с.
8. Tzagoloff A., Myers A.M. Genetics of mitochondrial biogenesis // Annu. Rev. Biochem. – 1986. – Vol. 55. – P. 249–285.
9. Демина Э.А., Пилинская М.А., Петунин Ю.И., Ключин Д.А. Радиационная цитогенетика. – Киев: Здоров'я. – 2009. – 366 с.
10. Литошенко А.Я. Эволюция митохондрий // Цитология и генетика. – 2002. – Т. 36, № 5. – С. 49–57.
11. Bensasson D., Zhang D., Hartl D.L., Hewitt G.M. Mitochondrial pseudogenes: evolution's misplaced witnesses // Trends Ecol. – 2001. – Vol. 16, № 6. – P. 314–321.
12. Геномика – медицине / Под ред. В.И. Иванова, Л.Л. Киселева. – М.: Академкнига, 2005. – 392 с.
13. Гнатик Е.Н. Генетика человека. Былое и грядущее. – М.: ЛКИ, 2007. – 280 с.
14. Гутман Б., Гриффитс Э., Сузуки Д., Кулис Т. Генетика. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. – 448 с.
15. Хесин Р.В. Непостоянство генома. – М.: Наука, 1984. – 472 с.
16. Henze K., Martin W. How do mitochondrial genes get into the nucleus // Trends Genet. – 2001. – Vol. 17, № 7. – P. 383–387.
17. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. – М.: Академкнига, 2003. – 430 с.
18. Encyclopedia of Human Genome / Ed. by David N. Cooper. – 2003. – Vol. 1-5. – 5280 p.
19. Wallace D.C. Mitochondrial diseases in man and mouse // Science. – 1999. – Vol. 283, № 5407. – P. 1482–1488.
20. Budowle B., Wilson M.R., DiZinno J.A., Stauffer C. et al. Mitochondrial DNA regions HV I and HVII population data // Forensic Sci. Int. – 1999. – Vol. 103. – P. 23–35.
21. Malyarchuk B.A., Rogozin I.B. Mutagenesis by transient misalignment in human mitochondrial DNA control region // Ann. Hum. Genet. – 2004. – Vol. 68, № 4. – P. 324–339.
22. Marcelino L.A., Thilly W.G. Mitochondrial mutagenesis in human cells and tissues // Mutat. Res. – 1999. – Vol. 434, № 3. – P. 177–203.
23. Клаг У., Каммингс М. Основы генетики. – М.: Техносфера, 2007. – 894 с.
24. Gabriel K., Buchanan S.K., Lithgow T. The alpha and the beta: protein translocation across mitochondrial and plastid outer membranes // Trends Biochem. Sci. – 2001. – Vol. 26, № 1. – P. 36–40.
25. Butow W.C., Avadhani N.G. Mitochondrial signaling: the retrograde response // Mol. Cell. – 2004. – Vol. 14. – P. 1–15.
26. Tatsuta T., Model K., Langer T. Formation of membrane-bound ring complexes by prohibitins in mitochondria // Mol. Biol. Cell. – 2005. – Vol. 16, № 1 – P. 248–259.

Представлена Л.Л. Лукаш.

Поступила 15.02.2010.

ОСОБЛИВОСТІ МИТОХОНДРІАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЛЮДИНИ

Е.А. Дьоміна

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
Україна, 03022 Київ, вул. Васильківська, 45
e-mail: iepor@onkonet.kiev.ua

Стаття присвячена аналізу сучасного рівня знань про механізми виникнення та особливості митохондріальної патології, що обумовлюють складність її діагностики та терапії.

Ключові слова: гени, мутації, митохондріальна патологія.

THE FEATURES OF HUMAN MITOCHONDRIAL ABNORMALITY

E.A. Domina

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology National Academy of Science of Ukraine
Ukraine, 03022, Kyiv, Vasilkivska Street, 45
e-mail: iepor@onkonet.kiev.ua

This article is concerned with the analysis of the present findings about the mechanisms of emergency and features of mitochondrial abnormality which lead to the difficulties in its diagnostics and therapy.

Key words: genes, mutation, mitochondrial abnormality.