

# Повреждение клетки

Патология митохондрий



# Функции митохондрий

- ▣ Наличие митохондриальной ДНК
  - ▣ Участие в окислительном фосфорилировании и выработке АТФ
  - ▣ Все клетки организма подавляют анаэробный распад глюкозы и активируют аэробное окисление в условиях достаточного поступления кислорода (эффект Пастера)
- 

# Тканевая гипоксия

- Нарушение утилизации кислорода клетками
  - Подавление цепи переноса электронов
  - Подавление синтеза дыхательных ферментов
  - Подавление активности дыхательных ферментов
  - Повреждение мембран митохондрий
  - Разобщение процессов окисления и фосфорилирования
  - Изменение физико-химических параметров цитоплазмы клетки
  - Нарушение транспорта АТФ
  - Нарушение утилизации АТФ
- 

# Приобретенные повреждения митохондрий

- ▣ Разобщители окисления и фосфорилирования – гормоны щитовидной железы, жирные кислоты, ионы кальция, динитрофенол - блокада фактора Рэкера (компонента  $H^+$ -АТФ-синтазы – трансмембранного ферментативного комплекса)
- ▣ Действие аммиака на цикл Кребса – взаимодействие с кетоглутаратом и образование глутаминовой кислоты, а затем глутамина (энергодефицит нейронов)

# Приобретенные поражения митохондрий

- Дефицит витаминов группы В, С, РР и пр. – кофакторы ферментов, дефицит железа, меди
- Цианиды – блокаторы цепи переноса электронов
- Гипоксия – кислород в норме активирует белки NRF-1 и NRF-2 – транскрипционные дыхательные факторы, стимулирующие экспрессию многих компонентов митохондрий (при гипоксии нарушается образование новых митохондрий, изнашиваются имеющиеся)

# Приобретенные повреждения митохондрий

- Эндогенный детергентный эффект гипоксии – отсутствие утилизации жирных кислот в поврежденных митохондриях, что приводит к жировой трансформации с накоплением в клетках липидов, нарушается транспорт ЖК в клетке (блокада карнитинового челнока), накапливается кальций, образуются активные формы кислорода

# Приобретенные повреждения митохондрий

- Антимитохондриальные антитела
  - Антитела к пируват-киназе образуются при инфаркте миокарда, участвуют в формировании постинфарктного аутоиммунного синдрома Дресслера
  - Антитела к пируват-киназе выявляют при первичном билиарном циррозе печени
- 

# Митохондриальные болезни

- ▣ Нарушение последовательной сборки супрамолекулярных компонентов в новые митохондрии
  - ▣ Мутации митохондриальной ДНК
- 

# Классификация митохондриальных болезней

- ▣ 1. нарушение утилизации субстратов
  - ▣ Дефицит карнитина
  - ▣ Дефицит карнитин-пальмитоил-трансферазы
  - ▣ Дефицит пируваткиназы
- 

# Классификация митохондриальных болезней

- ▣ 2. нарушение систем транспорта электронов и консервации энергии
  - ▣ Синдром Люфта
  - ▣ Нарушение НАДН-окисления
  - ▣ Дефицит сукцинилдегидрогеназы
  - ▣ Дефицит цитохрома b
  - ▣ Дефицит цитохрома c
  - ▣ Дефицит цитохромоксидазы аа3
  - ▣ Дефицит митохондриальной АТФ-азы
- 

# Примеры заболеваний

- Синдром Люфта – увеличение основного обмена, гипертермия, повышение активности митохондриальной АТФ-азы, рассеяние энергии в виде тепла
- Синдром MERRF – дефект митохондриальной лизилтРНК(миопатия, миоклонус, судороги, глухота, задержка психомоторного развития)
- Синдром MELAS- дефект митохондриальной лейцилтРНК (миопатия, энцефалопатия, лактатацидоз, инсультоподобные приступы)

# Примеры заболеваний

- ▣ Митохондриальные миопатии – «красные изорванные волокна»
- ▣ Синдром Лея – подострая некротическая энцефалопатия – дефицит цитохрома С или пируватдегидрогеназы – симметричные некрозы в спинном или головном мозге (атаксия, судороги, задержка умственного развития, лактат-ацидоз)

# Повреждение митохондрий активирует апоптоз

- Повреждение митохондрий
  - Выход цитохрома С
  - Активация белка Араф-1 , который активирует каспазы
  - Белки митохондрий ВНЗ и Вах – индукторы апоптоза, белок Bcl – ингибитор апоптоза
  - Активируется апоптоз при умеренном энергодефиците
- 

# Морфологические проявления повреждения митохондрий

- Изменение структуры митохондрий – осмотическое набухание
  - Митохондриальные включения – липиды, обызвествление – отложение кальция – кальциноз
  - Изменение размеров – гигантские (гипертрофия или слияние) или редуцированные
  - Изменение числа митохондрий – увеличение (гипертрофия) или уменьшение (атрофия)
- 

# Изменение крист митохондрий

- ▣ Пластинчатые кристы – при усилении активности митохондрий
  - ▣ Деформация и агрегация крист – при снижении активности
  - ▣ Размеры – гигантские, редуцированные
  - ▣ Число – увеличение или снижение
- 

# Интегральный механизм гипоксического некробиоза

- ▣ Уменьшение поступления кислорода в клетку
  - ▣ Уменьшение АТФ
  - ▣ Активация анаэробного гликолиза
  - ▣ Накопление лактата (лактат-ацидоз)
  - ▣ энергодефицит
- 

# Энергодефицит 1

- ▣ Недостаточность K/Na-насоса
  - ▣ Избыток натрия и воды в клетке
  - ▣ Осмотическое набухание клетки
  - ▣ Деполяризация клеточной мембраны
- 

# Энергодефицит 2

- ▣ Поражение цитоскелета
- ▣ Дезинтеграция шероховатой ЭПС
- ▣ Белковая дистрофия

# Энергодефицит 3

- Повреждение мембраны, потеря ворсинок, выступы
  - Деполяризация
  - Увеличение проницаемости
  - Активация СПОЛ
  - Нарушение адгезии и межклеточного взаимодействия
- 

# Энергодефицит 4

- ▣ Недостаточность градиентсоздающих насосов
- ▣ Вход  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку, потеря  $\text{Ca}^{2+}$  митохондриями
- ▣ Отягощение энергодефицита

# Отрицательные эффекты кальция

- Избыток кальция - активация кальмодулина - блокада функции G-белков
- Избыток кальция – агрегация микрофиламентов – гиалиноз цитоплазмы
- Избыток кальция – активация кальпаинов и эндонуклеаз – активация апоптоза
- Избыток кальция – разобщение окисления и фосфорилирования – тканевая гипоксия
- Избыток кальция – повреждение мембран лизосом - аутолиз

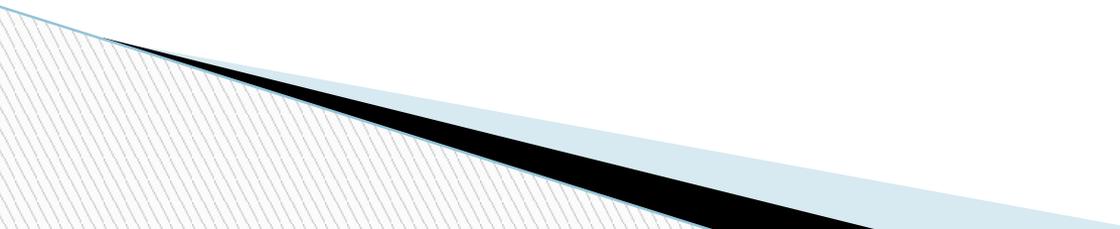
# Механизмы свободно-радикального некробиоза

- Активные формы кислорода (АКР) – высокотоксичные химически реакционно-способные молекулы с нечетным количеством электронов, способные повреждать клеточные мембраны, хроматин, белки (кислородсодержащие радикалы)

# Активные формы кислорода

- ▣ Они отнимают электроны у различных органических молекул, превращают их в перекисные соединения с неспаренными электронами и запускают цепные реакции внутри клетки

# Образование активных кислородных радикалов

- ▣ Образование супероксидного радикала в фаголизосомах фагоцитов
  - ▣ Образование гипохлорита (под действием миелопероксидазы фагоцитов)
  - ▣ Образование перекиси водорода из супероксидного радикала (супероксиддисмутаза) в пероксисомах
- 

# Образование активных кислородных радикалов

- ▣ Образование гидроксильного радикала в присутствии  $\text{Fe}^{2+}$  (реакция Фентона)
- ▣ Образование гидроксильного радикала из перекиси водорода под действием супероксида (реакция Хабера-Вейса)

# Действие АКР

- ▣ Перекисное окисление липидов мембран, высвобождение медиаторов воспаления и токсинов
- ▣ Сшивка мембранных, внутри- и внеклеточных липидов через сульфгидрильные группы, образование сульфид-радикалов, дисульфидов, сульфоновых кислот
- ▣ Повреждение ДНК, остановка ее репликации и мутагенез

# Общий патогенез действия АКР

- Воспаление, радиация, гипоксия
  - Увеличение образования АКР
  - Вторичное повреждение клетки – активация апоптоза, мутации ДНК, сшивка липидов и белков, выделение медиаторов и токсинов
  - Развитие некробиоза
- 

# Антиоксиданты

- ▣ Это молекулы, которые обладают лабильным водородным атомом с неспаренным электроном

# Виды антиоксидантов

- Каталаза и глутатионпероксидаза – восстанавливают перекись водорода, предупреждают образование АКР
- Супероксиддисмутаза – превращает супероксидный анион в перекись водорода, которая разрушается каталазой
- Хелатирующие агенты (связывают железо – десферол, унитиол)

# Виды антиоксидантов

- Глутатион, цистеин, Д-пеницилламин (активация селен-содержащей глутатион пероксидазы, разрушает перекись водорода)
- Витамины РР, С, Е – восстанавливают глутатион из дисульфида
- Белки острой фазы воспаления – церулоплазмин (феррокиназа), трансферрин