

© Е. С. Алексеевская, 2013 г.
УДК 576.311.347-053

Е. С. Алексеевская

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МИТОХОНДРИЙ

Отдел биохимии НИЦ Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

В условиях патологического процесса на уровне метаболизма митохондрий происходят ключевые изменения, позволяющие клеткам выжить [1, 5]. Состояние биоэнергетики клетки определяет путь ее гибели — энергозависимый процесс апоптоза, реализуемый с участием апоптогенных белков митохондрий, или некроз в случае полного истощения запасов АТФ. Повышение образования активных форм кислорода (АФК) наблюдается при многих патологических состояниях, а также при старении организма. Повреждающее действие АФК на все компоненты клетки, в частности, на ДНК, определило появление митохондриальной теории старения [20, 36, 44].

Снижение функции митохондрий с возрастом продемонстрировано во многих исследованиях. Активность ферментов окислительного фосфорилирования снижается с возрастом в тканях человека и животных и коррелирует с накоплением соматических мутаций мтДНК [4, 8, 32]. Показано, что митохондриальная дисфункция (МД) у лиц старше 55 лет может прогрессировать также за счет нарушений анаплеротического пути, протекающего с образованием метилмалоновой кислоты. При описании системных митохондриальных нарушений, зависящих от активности метилмалонил-СoА-мутазы, ее кофермента аденозилкобаламина и факторов его переноса в митохондрии, авторами введено понятие «анаплеротической МД» [2, 3].

Данный обзор посвящен некоторым механизмам изменения функции митохондрий с возрастом.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ С ВОЗРАСТОМ

Как известно, лишь небольшая часть митохондриальных белков кодируется митохондриальным геномом. Более того, в ядерной ДНК кодируются не только структурные белки, ферменты и компоненты дыхательной цепи митохондрий, но факторы транскрипции митохондриального генома. Это означает, что для нормального функционирования митохондрий большое значение имеет ядерно-митохондриальный эпистаз. Взаимодействие ядра

и митохондрий не ограничивается только ортоградной сигнализацией (от ядра к митохондриям), но включает и различные ретроградные митохондриальные (от митохондрий к ядру) сигнальные и метаболические пути [15, 47].

К факторам ретроградной митохондриальной сигнализации относят соотношения в клетке $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ и $\text{АДФ}/\text{АТФ}$, концентрацию свободного Ca^{2+} в цитозоле и окислительный стресс. Увеличение отношения $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$, как полагают, приводит к активации НАД^+ -зависимой ядерной деацетилазы из семейства сиртуинов (ген SIRT1), которая может деацетилировать и, таким образом, активировать PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha — 1-альфа коактиватор гамма-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом), регулирующего функции и биогенез митохондрий. Повышение соотношения $\text{АДФ}/\text{АТФ}$ активирует АМФ-зависимую протеинкиназу (АМПК), которая путем фосфорилирования активирует PGC-1 α и ингибирует mTORC1 (мультимолекулярный сигнальный комплекс 1, имеющий в составе киназную субъединицу mTOR — mammalian target of rapamycin — мишень для рапамицина млекопитающих). Кальций может стимулировать активность пируватдегидрогеназного комплекса и двух ферментов — α -кетоглутаратдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы — цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), что приводит к увеличению транспорта электронов по дыхательной цепи. Повышение концентрации цитозольного Ca^{2+} запускает сигнальный каскад, который увеличивает фосфорилирование транскрипционного фактора CREB (cAMP response element-binding protein), стимулируя его способность активировать транскрипцию гена PGC-1 α . Кальций необходим также для синтеза монооксида азота NO, а NO, в свою очередь, может ингибировать цитохромоксидазу дыхательной цепи, приводя к утечке электронов из дыхательной цепи. Концентрация ацетил-КоА влияет на экспрессию ядерных генов путем ацетилирования гистонов и негистоновых белков.

Каждый из этих процессов может выступать в качестве источника сигнальных молекул, влияющих на изменение с возрастом функционирования митохондрий.

PGC-1 α . Активация PGC-1 α в эксперименте на мышцах индуцировала экспрессию генов окислительного фосфорилирования и митохондриального биогенеза, в результате чего увеличивался размер митохондрий, их количество и окислительный потенциал [31]. Показано снижение при старении экспрессии генов PGC-1 α в скелетной мускулатуре у животных [15]. Уровень PGC-1 α у человека снижается при некоторых формах сердечной недостаточности, что приводит к угнетению окисления жирных кислот и повышает зависимость миокарда от окисления глюкозы [24, 25].

SIRT1. О роли SIRT1 в регуляции энергетического обмена свидетельствуют эксперименты на трансгенных животных. Митохондрии, выделенные из печени нокаутных по SIRT1 мышей, имели более низкие показатели дыхания и продукции АФК [10].

Ресвератрол — природный полифенол — является активатором SIRT1. В эксперименте ресвератрол увеличивал выживаемость мышей на высококалорийной диете, хотя и не приводил к увеличению продолжительности жизни мышей на стандартном рационе питания. В ходе клинических исследований обнаружено, что ресвератрол уменьшает выраженность некоторых проявлений старения организма, в том числе катаракты, потери координации движений, снижения минеральной плотности костной ткани [7, 40]. В качестве SIRT1-активирующего фактора ресвератрол уменьшает степень ацетилирования PGC-1 α , обеспечивая тем самым потенциальный механизм увеличения числа митохондрий [7].

Метаанализ функциональных генных полиморфизмов другого представителя семейства сиртуинов — SIRT3 — выявил, что один из них связан с долголетием среди итальянских, французских и немецких долгожителей [34].

mTOR. У млекопитающих mTOR входит в состав двух различных комплексов — mTORC1 и mTORC2. Через различные пути mTORC1 оказывает влияние на рост клеток, синтез и деградацию белка, биогенез рибосом и аутофагию. mTORC2 регулирует рост, пролиферацию и выживание клеток, хотя на сегодняшний день единственной известной мишенью для mTORC2 является Akt [18]. Ингибирование mTORC1 рапамицином снижает активность гликолиза и повышает окисление жирных кислот в клетках скелетных мышц, а также ингибирует их синтез в гепатоцитах млекопитающих [12, 43].

Мутации в генах mTOR, как и фармакологическое ингибирование mTOR у дрожжей, червей и мух приводят к увеличению продолжительности жизни [22, 28, 48]. Однако у млекопитающих ингибирование активности mTOR имеет фатальные последствия. Делеции генов mTOR у мышей приводят к эмбриональной гибели или к преждевременной смерти в возрасте от 4 до 7 месяцев [16, 17]. Интересно, что у данных мышей зафиксировано уменьшение окислительного потенциала и снижение экспрессии генов PGC-1 α [9].

АМФ-зависимая протеинкиназа (АМРК). Функционирование АМР-зависимых протеинкиназ зависит от внутриклеточного соотношения АМФ/АТФ, что позволяет данным ферментам выступать в качестве индикаторов энергетического статуса клетки.

Стимулирование активности АМРК индуцирует транскрипцию генов-мишеней PGC-1 α в клетках

скелетных мышц [33]. АМРК непосредственно фосфорилирует PGC-1 α , повышая его активность и запуская тем самым каскад транскрипции генов, участвующих в биогенезе митохондрий [27]. Кроме того, АМРК может регулировать активность mTOR на нескольких уровнях: АМРК может фосфорилировать и ингибировать mTOR напрямую или же активизирует ингибитор mTOR [19, 26]. Показано уменьшение активности АМРК с возрастом в скелетных мышцах крысы, и что это снижение связано с ростом резистентности к инсулину [37, 41].

Моноксид азота (NO). NO синтезируется из аргинина NO-синтазой, представленной несколькими изоформами: эндотелиальной, нейрональной, индуцируемой и митохондриальной [39]. NO оказывает системное воздействие на энергетический метаболизм, вызывая расширение кровеносных сосудов, тем самым увеличивая доступ энергетических субстратов к тканям и клеткам, и путем регулирования связывания кислорода с гемоглобином. NO способен также непосредственно влиять на энергообмен клетки путем конкуренции с кислородом за связывание с цитохромоксидазой, приводя к снижению потребления кислорода митохондриями, межмембранного потенциала и синтеза АТФ [13]. Также NO играет важную роль в биогенезе митохондрий эндотелиальных клеток через активацию SIRT1 и PGC-1 α [39]. Есть предположение, что активация митохондриальной NO-синтазы уменьшает старение клеток мозга [38, 46].

Ацетил-КоА. Степень ацетилирования митохондриальных транскрипционных факторов определяет уровень транскрипции митохондриальных генов и синтез белка. Цитозольный ацетил-КоА, образующийся из транспортированного в цитоплазму цитрата митохондрий или в ходе пероксисомальных процессов, может переноситься из цитозоля в ядро. В миокарде старых крыс введение ацетилкарнитина приводит к улучшению функционирования митохондрий посредством увеличения уровня цитохрома b, восстановлению работы III комплекса дыхательной цепи и активации окислительного фосфорилирования [42].

Разобщающие агенты. Согласно гипотезе М. В. Brand [11], «uncoupling-to-survive» («разобщать, чтобы выжить»), регулируемое разобщение окисления и фосфорилирования в митохондриях, является механизмом для уменьшения окислительного стресса. Найдена корреляция между продолжительностью жизни и уровнем свободного дыхания митохондрий [45]. Мыши с усиленным основным обменом и потреблением кислорода в покое имеют большую продолжительность жизни и степень разобщения дыхания митохондрий, чем мыши с низкой интенсивностью метаболизма.

Различные макромолекулы, содержащие анионные группы, могут переносить протоны в матрикс ми-

тохондрий в обход АТФ-синтазы. Помимо наиболее изученных разобщающих белков (uncoupling proteins, UCPs), сюда также относятся транслоказа адениловых нуклеотидов и митохондриальная K^+ -АТФаза.

В эксперименте установлено, что UCP2 снижает продукцию АФК в митохондриях и приводит к увеличению продолжительности жизни животных. Z. B. Andrews [6] изучали выживаемость нокаутных мышей с инактивацией UCP2 и трансгенных мышей гиперэкспрессией данного белка. Отсутствие UCP2 сокращает продолжительность жизни, а уровень UCP2 положительно коррелирует с послеродовой выживаемостью животных, мутантных по митохондриальной супероксиддисмутазе.

Существует заметное снижение экспрессии UCP3 в скелетных мышцах старых мышей в сравнении с молодыми животными [29], поэтому накопление АФК с возрастом в данной ткани может быть отчасти связано со снижением уровня UCP3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возрастные изменения функционирования митохондрий обусловлены взаимодействием большого числа молекул. Снижение с возрастом экспрессии генов, в том числе кодирующих важные для функционирования митохондрий транскрипционные факторы, с одной стороны, можно рассматривать как генетически обусловленный физиологический процесс. Доказана роль нарушения функции митохондрий в патогенезе таких социально значимых заболеваний и синдромов, ассоциированных с возрастом, как инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, ожирение, атеросклероз, метаболический синдром [23, 30, 35]. Многочисленные исследования показали, что увеличение митохондриального окислительного стресса с возрастом способствует активации NF- κ B в эндотелии артерий [14, 21]. С другой стороны, знание молекулярных механизмов возрастного изменения биоэнергетики позволяет использовать эти молекулы в качестве мишеней для терапии данных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопов А. Л., Кондратьев В. Б. Лечение метастатических экссудативных плевритов внутриполостным введением блемитина // Вопросы онкол. — 1999. — № 4. — С. 411–415.
2. Акопов А. Л. Плевральный выпот при раке легкого // Пульмонология. — 2001. — № 4. — С. 72–77.
3. Акопов А. Л. и др. Видеоторакоскопический коллагеновый плевродез при злокачественном плевральном выпоте // Пульмонология. — 2004. — № 6. — С. 25–29.
4. Акопов А. Л., Егоров В. И., Агишев А. С. Хирургическая диагностика новообразований и лимфаденопатий средостения // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. — Минск, 2004. — Ч. 2. — С. 87.
5. Бычков М. Б. Опухолевые плевриты (дифференциальная диагностика и лечение) // Русский мед. журн. — 1999. — Т. 10 (92). — С. 458–461.

6. Волобуев А. В. Видеоторакоскопия в диагностике опухолевых заболеваний легких и плевры: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2006.

7. Гельфонд М. Л. Фотодинамическая терапия в онкологии // Практическая онкол. — 2007. — Т. 8. — № 4. — С. 204–210.

8. Гипп И. Г., Кимакович В. Й. Химический плевродез тальком методом торакоскопии у больных с опухолевыми рецидивирующими плевритами // Шпитальнахірургія. — 2006. — № 4. — С. 117–118.

9. Григорук О. Г., Лазарев А. Ф., Бабулина Л. М. Диагностическая ценность цитологического метода при исследовании клеточного состава плевральной жидкости // Пульмонология. — 2007. — № 3. — С. 66–71.

10. Григорук О. Г., Бабулина Л. М., Лазарев А. Ф. Цитологические методы диагностики плевритов // Вопросы онкол. — 2010. — № 1. — С. 73–78.

11. Давыдов М. И. и др. Адаптивная иммунотерапия при опухолевых плевритах: клинико-лабораторные исследования // Российский онколог. журн. — 2000. — № 6. — С. 14–17.

12. Добровольский С. Р., Белостоцкий А. В. Диагностика и лечение экссудативного плеврита // Хирургия. — 2002. — № 3. — С. 52–57.

13. Довганик И. О., Рифьяк Б. Р., Билинский Б. Т. Синдром плеврального выпота // Практична медицина. — 2003. — Т. IX. — С. 59–62.

14. Игонин В. А. и др. Дифференциальная диагностика плевральных выпотов // Клини. мед. — 2009. — № 7. — С. 56.

15. Ильницький Р. И. и др. Синдром плеврального выпота: дифференциальная диагностика и лечебная тактика // Український пульмонологічний журн. — 2004. — № 3. — С. 64–68.

16. Кондратьева О. Г. и др. Интервенционные ультразвуковые вмешательства при метастатическом плеврите при раке легких и яичников // Український радіологічний журн. — 2003. — № 3. — С. 323–324.

17. Лискина И. В. Малоинвазивные хирургические процедуры в диагностическом алгоритме при синдроме плеврального выпота неясного генеза (клинико-морфологические сопоставления) // Український медичний часопис. — 2005. — № 3 (47). — С. 25–30.

18. Лискина И. В. Опухолевые плевриты: клинико-морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика // Український пульмонологічний журн. — 2006. — № 3. — С. 33.

19. Лискина И. В. и др. Новые возможности в диагностике экссудативных плевритов неясной этиологии // Український пульмонологічний журн. — 2007. — № 1. — С. 47–50.

20. Малаев С. Г. Опухолевые плевриты и метастатические опухоли легких // Мед. помощь. — 2000. — № 2. — С. 16–18.

21. Маскелл Н. А., Бутланг Р. Дж. А. Рекомендации Британского Торакального общества (BTS) по обследованию взрослых больных с односторонним плевральным выпотом // Пульмонология. — 2006. — № 2. — С. 13–26.

22. Нетяженко В. З., Мальчевская Т. И. Плевральные выпоты — современный взгляд на проблему // Мистецтвознавство. — 2005. — № 1. — С. 36–41.

23. Никишов В. Н. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении опухолей плевры: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2002.

24. Опанасенко Н. С. и др. Современные тенденции эпидемиологии опухолевого плеврита // Клінічнахірургія. — 2004. — № 8. — С. 43.

25. Паламарчук И. Д. и соавт. Проблема дифференциальной диагностики плеврального выпота: аспекты решения // Междунаро. мед. журн. — 2002. — № 4. — С. 34–36.

26. Папков А. В., Добкин В. Г. Возможности и результативность плевробиопсии в диагностике плевритов // Про-

- блемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 11. — С. 14 — 16.
27. Парфри Х., Чайлверс Э. Р. Заболевания плевры: диагностика и лечение // Лечащий врач. — 2003. — № 1. — С. 12 — 17.
28. Переводчикова Н. И., Алексеева Т. Р. Опухолевые плевриты: диагностика и выбор терапевтической тактики // Международ. мед. журн. — 2003. — № 4. — С. 88 — 93.
29. Решетов А. В. *и др.* Хирургические методы в лечении метастатических поражений легких и плевры // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2002. — № 3. — С. 69 — 72.
30. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Система органов дыхания. — М., 2005.
31. Рощин И. Н. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении заболеваний осложненных синдромом плеврального выпота: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 2009.
32. Сажин В. П., Коган Д. А., Сажин И. В. Торакоскопическая диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных плевритов // III Международ. конф. «Актуальные вопросы эндоскопической хирургии»: сб. тезисов. — СПб., 2008.
33. Сигал Е. И. *и др.* Видеоторакоскопическая диагностика и лечение злокачественных плевритов // Материалы Пленума Правления Ассоциации эндоскоп. хирургии. — Казань, 1999. — С. 81 — 86.
34. Сигал Е. И., Никишов В. Н. Эффективное лечение плеврального синдрома у больных со злокачественными новообразованиями: устройство для выполнения торакоскопического плевродеза тальком // Материалы Пленума Правления Ассоциации эндоскоп. хирургии. — Казань, 1999. — С. 89 — 90.
35. Трахтенберг А. Х. *и др.* Торакоскопическая флюоресцентная диагностика и внутриплевральная фотодинамическая терапия у онкологических больных с первичным и метастатическим плевритом // Российский онколог. журн. — 2009. — № 2. — С. 8 — 12.
36. Чайка О. В. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении опухолевых экссудативных плевритов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2011.
37. Шмелев А. А. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении экссудативных плевритов неясной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2008.
38. Яблонский П. К., Петров А. С. Злокачественная мезотелиома плевры // Практическая онкол. — 2006. — Т. 7. — № 3. — С. 179 — 188.
39. Яблонский П. К., Пищик В. Г. Видеоторакоскопия в современной торакальной клинике // Вестник хирургии. — 2003. — № 1. — С. 110 — 114.
40. Ясногорский О. О. *и др.* Видеоторакоскопические и видеосопровождаемые интраторакальные вмешательства // 5-й Московский международ. конгр. по эндоскоп. хирургии: сб. тезисов. — М., 2001. — С. 83 — 84.
41. Arapis K. *et al.* Thoracoscopic palliative treatment of malignant pleural effusions: results in 273 patients // Surg-Endosc. — 2006. — № 20 (6). — P. 919 — 923.
42. Berghmans T. *et al.* Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis // Lung Cancer. — 2002. — Vol. 38. — P. 111 — 121.
43. Boutin C. *et al.* La thoracoscopy dort-elle etre un examen de routine en pratique pneumologique courante? // Med. Hyg. — 1984. — Vol. 42. — P. 2992 — 3000.
44. Campos J. R. *et al.* Торакоскопический плевродез тальком: 15-й опыт // Chest. — 2001. — Vol. 119 (3). — P. 801 — 806.
45. Cohen M., Sahn S. Resolution of pleural effusions // Chest. — 2001. — Vol. 119. — № 5. — P. 1547 — 1562.
46. Colson Y. *et al.* The Role of Minimally invasive surgery in lung Cancer // ASCO. — 2003. — P. 153 — 163.
47. Djordjevic M. A. *et al.* Malignant pleural effusion — diagnosis and treatment // Eur. Respiratory J. — 2002. — Vol. 20. — Suppl. 38. — P. 1741.
48. Genc O. *et al.* The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2000. — № 18. — P. 143 — 146.
49. Kaeva B. *et al.* The role of thoracoscopy in the diagnosis of malignant pleural effusions // Eur. Respiratory J. — 2002. — Vol. 20. — Suppl. 38. — P. 2783.
50. Kvale P. A., Selecky P. A., Prakash U. B. S. Palliative Care in Lung Cancer // ACCP Chest. — 2007. — № 132. — P. 368 — 403.
51. Laisaar T. *et al.* Life expectancy of patients with malignant pleural effusion treated with video-assisted thoracoscopic talc pleurodesis // Interact Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2006. — № 5 (3). — P. 307 — 310.
52. Marel M. The epidemiology of pleural effusion // Eur. Respir. J. — 2002. — P. 146 — 156.
53. Marom E. M. *et al.* Malignant pleural effusions: treatment with small-bore-catheter thoracostomy and talc pleurodesis // Radiology. — 1999. — № 210. — P. 277 — 281.
54. Mitrofan C. *et al.* Thoracoscopic pleurodesis in malignant pleural effusions // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 2005. — № 109 (4). — P. 799 — 803.
55. Puzman P., Terl M., Mukensnabl P. Videothoracoscopy in local anesthesia in diagnosis and therapy of pleural effusions // Vnitř. Lek. — 2006. — № 52 (4). — P. 321 — 327.
56. Richards W. G. *et al.* Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24 (10). — P. 1561 — 1567.
57. Rodriguez-Panadero F. Злокачественные заболевания плевры // Monaldi Arch. Chest. Dis. — 2000. — Vol. 55 (1). — P. 30 — 33.
58. Sahn S. A. Malignancy metastatic to the pleura // Clin. Chest Med. — 1998. — № 19. — P. 351 — 361.
59. Sahn S. A. Malignant pleural effusions // Eur. Respir. Mon. — 2002. — № 22. — P. 177 — 188.
60. Schulze M. *et al.* Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients // Ann. Thorac. Surg. — 2001. — № 71. — P. 1809 — 1812.
61. Stefani A. *et al.* Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2006. — № 30 (6). — P. 827 — 832.
62. Steger V. *et al.* Who gains most? A 10-year experience with 611 thoracoscopic talc pleurodeses // Ann. Thorac. Surg. — 2007. — № 83 (6). — P. 1940 — 1945.