

Н.П. Судаков¹, С.Б. Никифоров¹, Ю.М. Константинов², С.А. Лепехова¹, Е.В. Панкратов²**МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В МЕХАНИЗМАХ АТЕРОГЕНЕЗА**¹ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)² Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН (Иркутск)

В обзоре рассматриваются концептуальные представления возможных механизмов участия митохондриальной дисфункции в атерогенезе. Основными факторами развития митохондриальной дисфункции при атеросклерозе являются активизация свободно-радикальных процессов под воздействием гиперхолестеринемии и системного воспаления в интиме сосудов. Следствием нарушения митохондриальных функций, под воздействием данных факторов, является снижение уровня АТФ в клетке, увеличение продукции активных форм кислорода и активизация механизмов клеточной гибели. Митохондриальная дисфункция способствует уменьшению числа функционально-полноценных клеток, развитию липидоза, активизации ПОЛ, дестабилизации тканевых структур, стимуляции гипертрофических, воспалительных и фиброзных процессов в тканях. В условиях атерогенеза процессы, инициируемые нарушениями функций митохондрий, формируют различные «порочные круги» с компонентами патогенетических механизмов атеросклероза, создавая благоприятные условия для их реализации.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальная ДНК, активные формы кислорода, программированная гибель клетки, атерогенез

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN MECHANISMS OF ATHEROGENESISN.P. Sudakov¹, S.B. Nikiforov¹, Yu.M. Konstantinov², S.A. Lepekhova¹, E.V. Pankratov²¹ SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk² Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS, Irkutsk

This article is devoted to conception of possible mechanisms of mitochondrial dysfunction participation in atherogenesis. The main factors of mitochondrial dysfunction development in atherosclerosis are free radical production and systemic inflammation activation in intima of vessels. The consequences of mitochondrial function disturbance are ATP synthesis decrease, reactive oxygen species production, and activation of programmed cell death mechanisms. Mitochondrial dysfunction promotes to functional cell number decrease, lipoidosis development, activation of lipid peroxidation, tissue structure destabilization, stimulation of hypertrophy, inflammation, and fibrosis in tissues. During atherogenesis, processes are induced by mitochondrial dysfunction forms different «vicious cycles» with components of pathogenic mechanisms of atherosclerosis, and create favorable conditions for their realization.

Key words: mitochondria, mitochondrial DNA, reactive oxygen species, programmed cell death, atherogenesis

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что атеросклероз коронарных и мозговых сосудов и его осложненные формы являются доминирующей причиной увеличения смертности среди населения в индустриально-развитых странах. Недостаточной эффективности современных способов лечения данного патологического процесса способствует мультифакторность патогенеза, а также недостаточно целостная картина развития атеросклероза. Это определяет актуальность поиска дополнительных механизмов развития атерогенного процесса. Существует аргументированная гипотеза, предполагающая, что накопление нарушений в митохондриальном геноме и прогрессирование митохондриальной дисфункции является одним из механизмов старения организма и развития различных патологических процессов [4, 12, 14]. Нарушение основных процессов, протекающих в митохондриях — синтеза АТФ, генерации активных форм кислорода, регуляции процессов программированной клеточной гибели, — способствует угнетению клеточных функций, активизации гибели клеток, развитию

гипертрофических и фиброзных изменений в тканях [10]. Общеизвестно, что основными факторами атерогенеза являются гиперхолестеринемия и активизация процесса воспаления в интиме сосудов [1]. Эти процессы сопровождаются генерацией свободных радикалов, способных повреждать митохондриальные структуры и вызывать нарушения в митохондриальной ДНК (мтДНК). В этой связи предполагается, что прогрессирующие в процессе атерогенеза нарушения функций митохондрий формируют различные «порочные круги» с компонентами патогенетических механизмов атеросклероза и создают благоприятные условия для их реализации.

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Известно, что приобретенные нарушения митохондриальных функций возникают как следствие повреждения структур митохондрий, под влиянием свободно-радикальных процессов, нарушения работы дыхательных комплексов, активи-

зации механизмов деградации митохондрий, стимуляции апоптогенных сигналов, увеличения концентрации ионов кальция в цитоплазме клеток органов-мишеней патологического процесса. Иницируются интегративные механизмы негативного воздействия митохондриальной дисфункции на процессы в клетках и тканях организма: нарушение синтеза АТФ и других метаболических процессов в митохондриях; продукция активных форм кислорода; активация запрограммированной гибели клетки. В зависимости от типа патологического процесса, нарушения функций митохондрий могут служить в качестве одного из основных механизмов данного заболевания или создавать благоприятные условия для его развития. По всей видимости, специфичность проявлений митохондриальной дисфункции определяется индивидуальными особенностями клеток и тканей, в которых они локализованы, а также воздействием ряда других патогенетических факторов.

Нарушение синтеза АТФ и других метаболических процессов в митохондриях. Основной мишенью развития нарушений энергетической функции митохондрий является дыхательная цепь, повреждение которой лежит в основе развития тканевой (биоэнергетической) гипоксии — состояния при котором в клетке, несмотря на отсутствие дефицита кислорода, нарушены процессы, связанные с его потреблением и синтезом АТФ. Недостаток энергии в клетках-мишенях является основной причиной ослабления резистентности организма. Нарушение процесса окислительного фосфорилирования в митохондриях сопровождается подавлением в-окисления липидов, что приводит к нарушению липидного гомеостаза в клетке с накоплением липидных продуктов, обладающих потенциальной токсичностью и способствующих активизации процессов ПОЛ [5].

Генерация активных форм кислорода (АФК). Известно, что нарушение переноса электронов между компонентами дыхательной цепи сопровождается генерацией митохондриями супероксидного радикала ($O^{\cdot -}_2$). Доминирующим источником $O^{\cdot -}_2$ являются компоненты первого, второго и третьего дыхательных комплексов. Продуктируемые митохондриями супероксидные радикалы, вступая в реакции с другими молекулами матрикса митохондрий, способствуют образованию пероксида водорода, пероксинитрита, гидроксильного радикала, гидроперекисей липидов и липидных радикалов. Следствием этих реакций является активизация самоподдерживающихся процессов перекисного окисления липидов, окислительные повреждения белков и нуклеиновых кислот. Поэтапно все события способствует снижению функций клетки, накоплению мутаций в митохондриальной и ядерной ДНК [14].

Имеется аргументированная гипотеза, что образующие митохондриями АФК могут участвовать в передаче внутриклеточных сигналов и регуляции клеточных функций. В этой связи увеличение продукции митохондриями АФК может оказывать на

клетку не только повреждающий, но и дизрегуляторный эффект. В настоящее время известно, что АФК принимают участие в передаче внутриклеточных сигналов рецепторов для эндотелина, TGF- β 1, PDGF, АТ-II, FGF-2 и др. Активные формы кислорода также способны изменять активность различных транскрипционных факторов, включая NF- κ B, AP-1 [5, 9]. Повышение продукции активных форм кислорода, индуцируя внутриклеточные сигнальные механизмы, способствует активности воспалительного процесса, гипертрофических и фиброзных изменений [10].

Программированная гибель клетки. Установлено, что митохондрии играют доминирующую роль во всех известных механизмах запрограммированной гибели клетки (ПГК) (апоптоз, аутофагия, некроз). Базовым механизмом активизации ПГК, опосредуемым митохондриями, является высвобождение ими в цитоплазму цитохрома С, активирующего каспазы; эндонуклеазы G и AIF, инициирующих клеточную гибель по независимому от каспаз механизму [6]. Выход танатогенных белков из митохондрий реализуется за счет формирования митохондриальных апоптотических пор и пор повышенной проницаемости. Показано, что открытию митохондриальных пор способствуют белки-индукторы апоптоза семейства Bcl-2, цитоплазматические ионы Ca^{2+} и свободные радикалы [12]. Предполагается, что «выбор» клеткой активизации механизмов той или иной формы запрограммированной гибели определяется количеством открытых пор в митохондриях [6].

Увеличение чувствительности митохондрий к повреждениям. Взаимозависимость нарушений рассмотренных выше процессов в митохондриях определяет возможность их взаимной индукции и стимуляции по принципу «порочного круга». Следствием этого является развитие комплекса дегенеративных изменений в митохондриях: ослабление антиоксидантной защиты, изменения липидного состава митохондриальных мембран, подавление работы дыхательной цепи и продукция ее компонентами АФК, мобилизация цитохрома С в межмембранном пространстве, накопление повреждений в митохондриальном геноме и истощение пула митохондриальной ДНК. Повреждение митохондриальных генов вызывает нарушение процесса переноса электронов в дыхательной цепи, что активирует продукцию свободных радикалов в митохондриях [14]. Установлено, что подавление синтеза белка в митохондриях ассоциировано с увеличением восприимчивости эндотелиальных клеток к апоптотическим стимулам, опосредуемым NO [11]. Показано снижение активности глутатион-редуктазы, содержания глутатиона в митохондриях с истощением уровня мтДНК [15]. Интересным фактом явилась повышенная чувствительность митондрий мышей с частичным ($Sod2^{+/-}$) и полным ($Sod2^{-/-}$) дефицитом митохондриальной сукцинат-дегидрогеназы к индукции открытия митохондриальных пор, что повышало вероятность активизации механизмов запрограммированной гибели клет-

ки [8]. Таким образом, при недостаточной активности антиоксидантных систем, между продукцией свободных радикалов дыхательной цепью митохондрий и мутационным процессом в митохондриальной ДНК, возможно формирование «порочного круга», следствием которого является прогрессирующее нарушение митохондриальной дисфункции.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В настоящее время основными факторами развития атеросклероза признаются гиперхолестеринемия и активизация воспаления в интиме сосудов [1, 7]. Эти процессы сопровождаются генерацией свободных радикалов, способных повреждать митохондриальные структуры клеточ-мишеней и вызывать нарушения в митохондриальной ДНК (рис. 1). Имеются объективные данные, свидетельствующие о развитии структурных и функциональных нарушений в митохондриях клеток-мишеней при атерогенном процессе. Следует отметить, что дегенеративные изменения митохондрий в гладкомышечных клетках атеросклеротической бляшки ранее были описаны В.Х. Анестеади и В.А. Нагорневым (1982 г.) [1]. Подтверждены повреждения митохондриальной ДНК в эндотелиоцитах мышей с нокаутом апо Е и у больных атеросклерозом, злоупотребляющих курением табака [3, 7]. В экспериментах *in vitro* отмечено снижение митохондриального потенциа-

ла макрофагов человека под воздействием перекисно-модифицированных ЛПНП [2].

Несмотря на отдельные экспериментальные наблюдения ассоциаций митохондриальной дисфункции с развитием атерогенного процесса, целостная картина ее участия в механизмах атерогенеза отсутствует. В рамках реализуемой в настоящее время совместной научной программы НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН и СИФИБР СО РАН (г. Иркутск), предлагается разработка оригинальной концепции участия митохондриальной дисфункции в патогенезе атеросклероза. Предполагается, что прогрессирующая в процессе атерогенеза митохондриальная дисфункция формирует различные «порочные круги» с компонентами патогенетических механизмов атеросклероза, и создает благоприятные условия для их реализации. Основными мишенями митохондриальной дисфункции могут быть как события, происходящие при атеМитохондриальная дисфункция может быть ассоциирована с различными этапами развития атеросклеротической бляшки: ее ростом, формированием фиброзной капсулы, эрозией и разрывом. Продукция активных форм кислорода митохондриями гладкомышечных клеток бляшки благоприятствует их стимуляции с последующей пролиферацией и продукцией коллагеновых волокон — процессам, ассоциированным с ростом бляшки и образованием фиброзной капсулы соответственно. Отмечается возможность дестабилизации атеросклеротической бляшки за счет индукции митохондриями процессов программи-

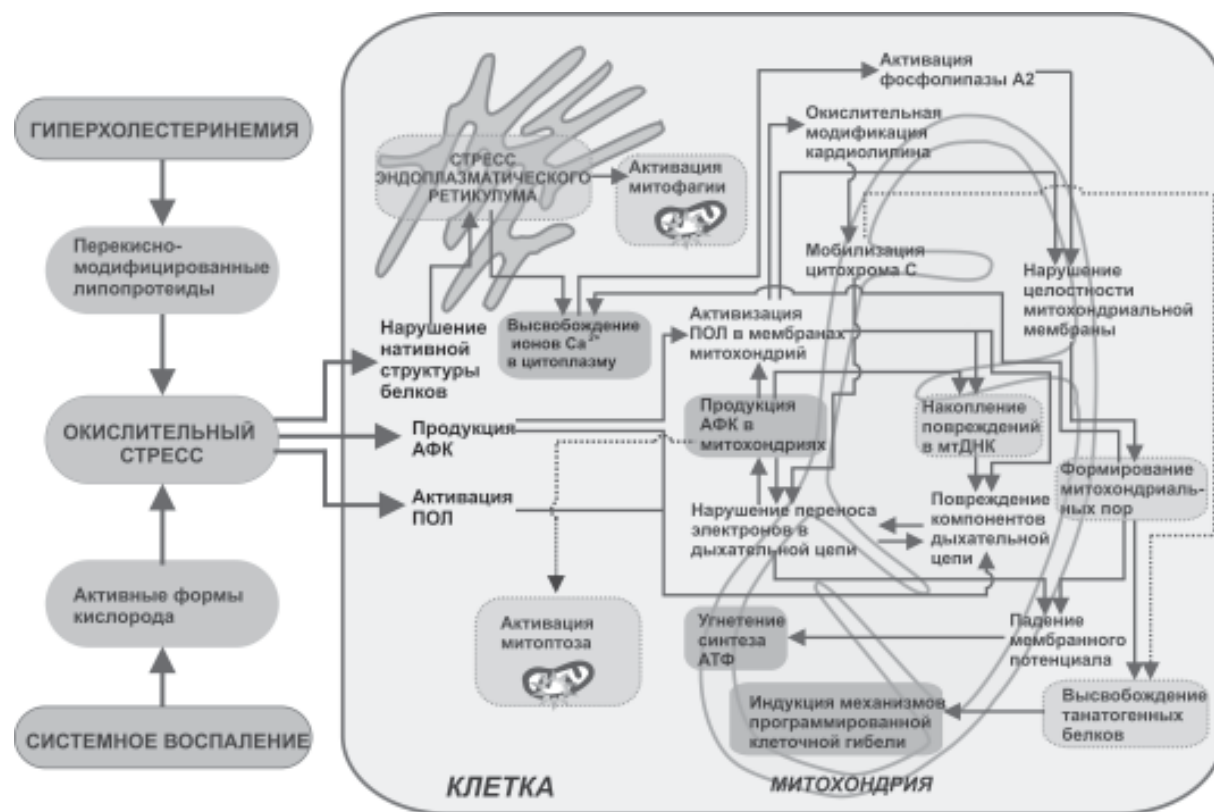


Рис. 1. Механизмы повреждения митохондрий и развития митохондриальной дисфункции при атерогенном процессе. АФК – активные формы кислорода; мтДНК – митохондриальная ДНК.

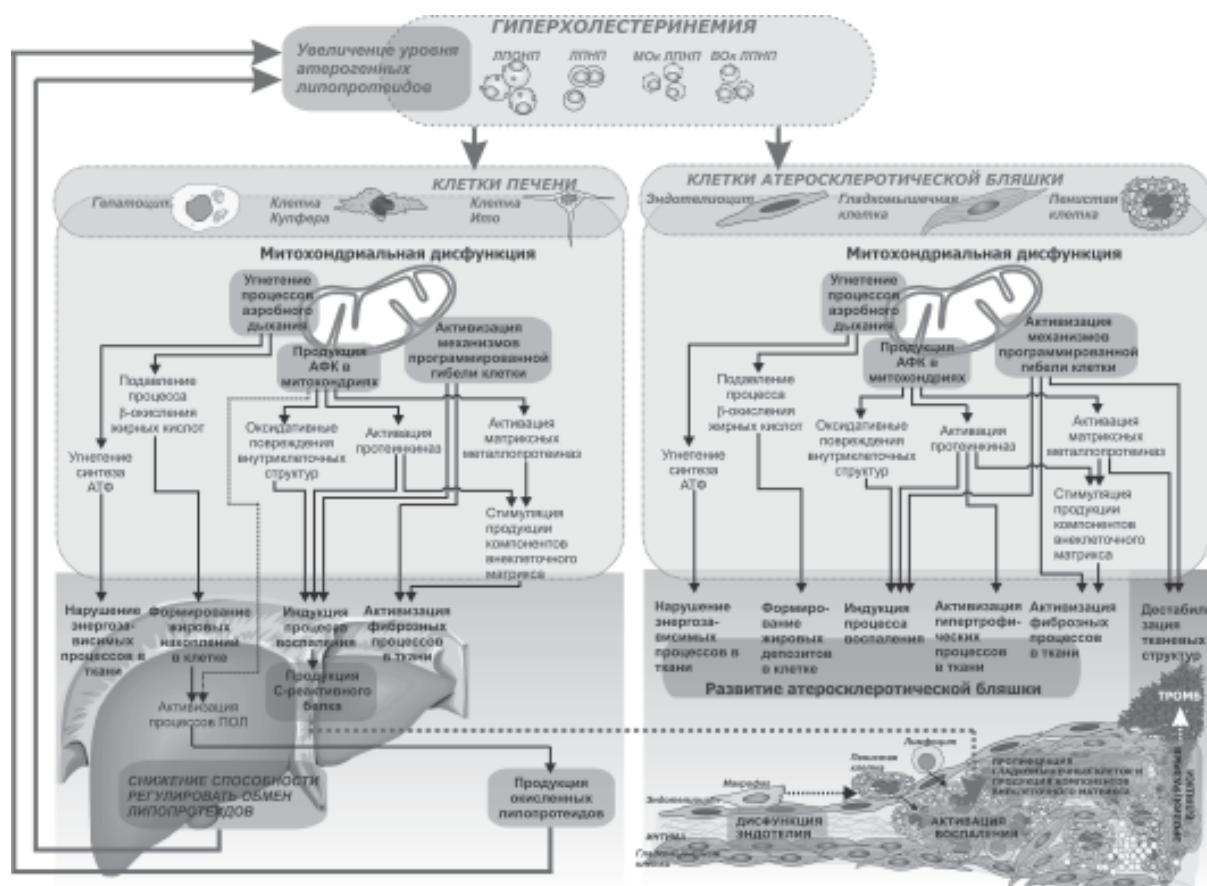


Рис. 2. Возможные механизмы участия митохондриальной дисфункции в развитии гиперхолестеринемии и атеросклероза. АФК – активные формы кислорода; МОкЛПНП – минимально окисленные ЛПНП; ВОкЛПНП – высокоокисленные ЛПНП.

рованной клеточной гибели и активизации продуцируемыми митохондриями АФК металлопротеиназ межклеточного матрикса. Можно предположить, что уровень чувствительности митохондрий к повреждающим факторам, степень выраженности и распространенности митохондриальной дисфункции в структуре атеросклеротической бляшки является одним из факторов, определяющих предрасположенность бляшки к эрозии и разрывам – основной причине формирования тромбов. В отличие от существующих концепций атерогенеза, митохондриальная дисфункция признается одним из «классических» механизмов развития приобретенных функциональных и морфологических нарушений в тканях при постинфарктных и постинсультных состояниях [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концептуальные представления, изложенные в настоящем обзоре, свидетельствуют, что митохондриальная дисфункция клеток печени, эндотелия и интимы сосудов может формировать множественные «порочные» круги с компонентами «классических» механизмов атерогенеза, создавая благоприятные условия для их реализации. Основными мишенями влияния факторов митохондриальной дисфункции являются обмен липопротеинов в печени и процессы атерогенеза в сосудах,

начиная с дисфункции эндотелия и заканчивая эрозией и разрывом атеросклеротической бляшки. Различная степень выраженности и разнообразие проявлений митохондриальной дисфункции в рассматриваемых тканевых структурах, по всей видимости, является результатом ее интегрального взаимодействия с базисными атерогенными механизмами и индивидуальными особенностями клеток и тканей, в которых они локализованы. Сущность интимных механизмов этих процессов, безусловно, заслуживает дальнейших исследований. Универсальность механизмов негативного воздействия митохондриальной дисфункции на клеточные и тканевые структуры печени и сосудов в условиях дислипотеинемии и атерогенеза позволяет рассматривать митохондрии в качестве одного из объектов цитопротекции при создании технологий лечебно-профилактического воздействия на эти процессы.

Таким образом, предложенная оригинальная концепция о роли митохондриальной дисфункции в атерогенезе позволит установить новые возможные патогенетические механизмы, что, несомненно, предопределил перспективы для разработки биомедицинских технологий профилактики и лечения атеросклероза.

Проект поддержан грантом Фонда содействия отечественной медицине за 2006 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестиади В.Х. Морфогенез атеросклероза / В.Х. Анестиади, В.А. Нагорнев. — Кишинев: Штиинца, 1982. — 324 с.
2. Asmis R. Oxidized LDL promotes peroxide-mediated mitochondrial dysfunction and cell death in human macrophages: a caspase-3-independent pathway / R. Asmis, J.G. Begley // *Circ. Res.* — 2003. — Vol. 92. — P. 20–29.
3. Mitochondrial integrity and function in atherogenesis / S.W. Ballinger, C. Patterson, C.A. Knight-Lozano et al. // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 544–549.
4. Brunk U.T. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as result of imperfect autophagocytosis / U.T. Brunk, A. Terman // *Eur. J. Biochem.* — 2002. — Vol. 269. — P. 1996–2002.
5. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure / F.J. Giordano // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 500–508.
6. Guimaraes C.A. Programmed cell death: apoptosis and alternative deathstyles / C.A. Guimaraes, R. Linden // *Eur. J. Biochem.* — 2004. — Vol. 217. — P. 1638–1650.
7. Cigarette smoke exposure and hypercholesterolemia increase mitochondrial damage in cardiovascular tissues / C.A. Knight-Lozano, C.G. Young, D.L. Burow et al. // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 849–854.
8. Increased mitochondrial oxidative stress in Sod2 (+/-) mouse results in the age-related decline of mitochondrial function culminating in increased apoptosis / J.L. Kokoszka, P. Coskun, L.A. Esposito, et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98. — P. 2278–2283.
9. Nathan C. Specificity of a third kind: reactive oxygen and nitrogen intermediates in cell signaling / C. Nathan // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 769–778.
10. Parola M. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis / M. Parola, G. Robino // *J. Hepatol.* — 2001. — Vol. 35. — P. 297–306.
11. Inhibition of mitochondrial protein synthesis results in increased endothelial cell susceptibility to nitric oxide-induced apoptosis / A. Ramachandran, D.R. Moellering, E. Ceaser, et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99. — P. 6643–6648.
12. Skulachev V.P. Programmed death phenomena: from organelle to organism / V.P. Skulachev // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 959. — P. 214–237.
13. Central role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase and reactive oxygen species in nitroglycerin tolerance and cross-tolerance / K. Sydow, A. Daiber, M. Oelze et al. // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 113. — P. 482–489.
14. Turrens J.F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species / J.F. Turrens // *J. Physiol.* — 2003. — Vol. 552. — P. 335–344.
15. Antioxidant defenses and homeostasis of reactive oxygen species in different human mitochondrial DNA-depleted cell lines / L. Vergani, M. Floreani, A. Russel et al. // *Eur. J. Biochem.* — 2004. — Vol. 271. — P. 3646–3656.