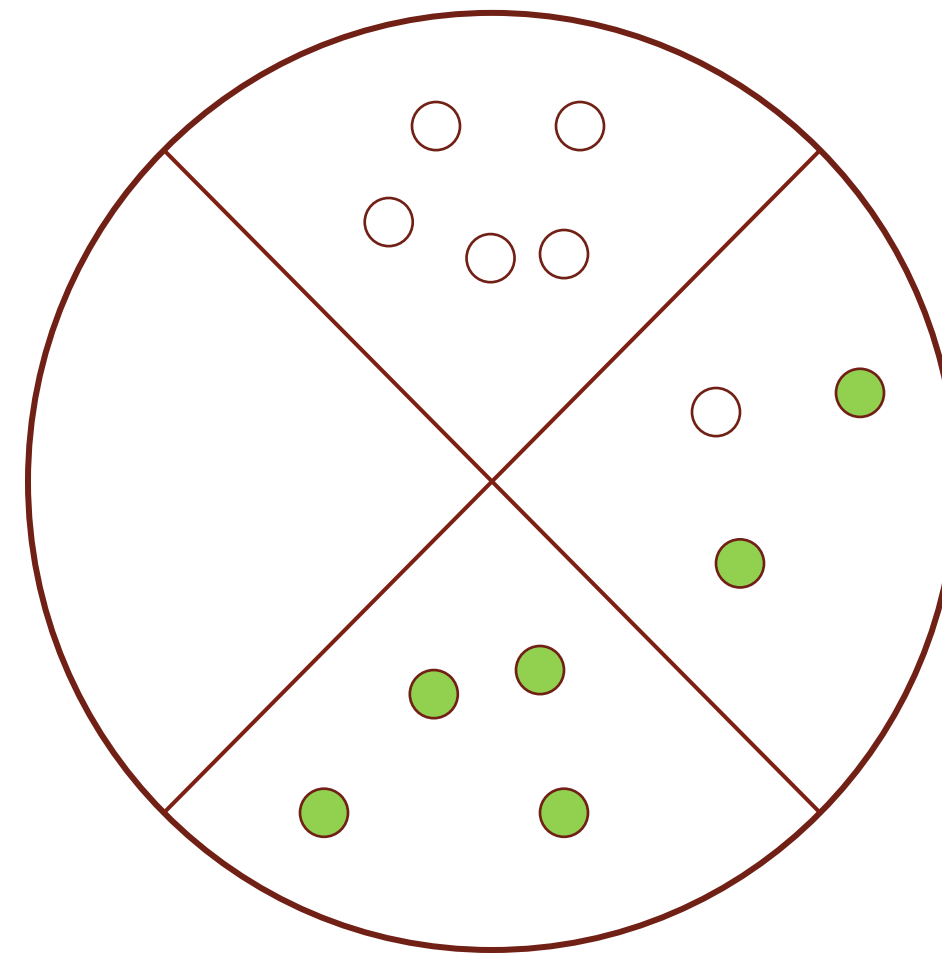
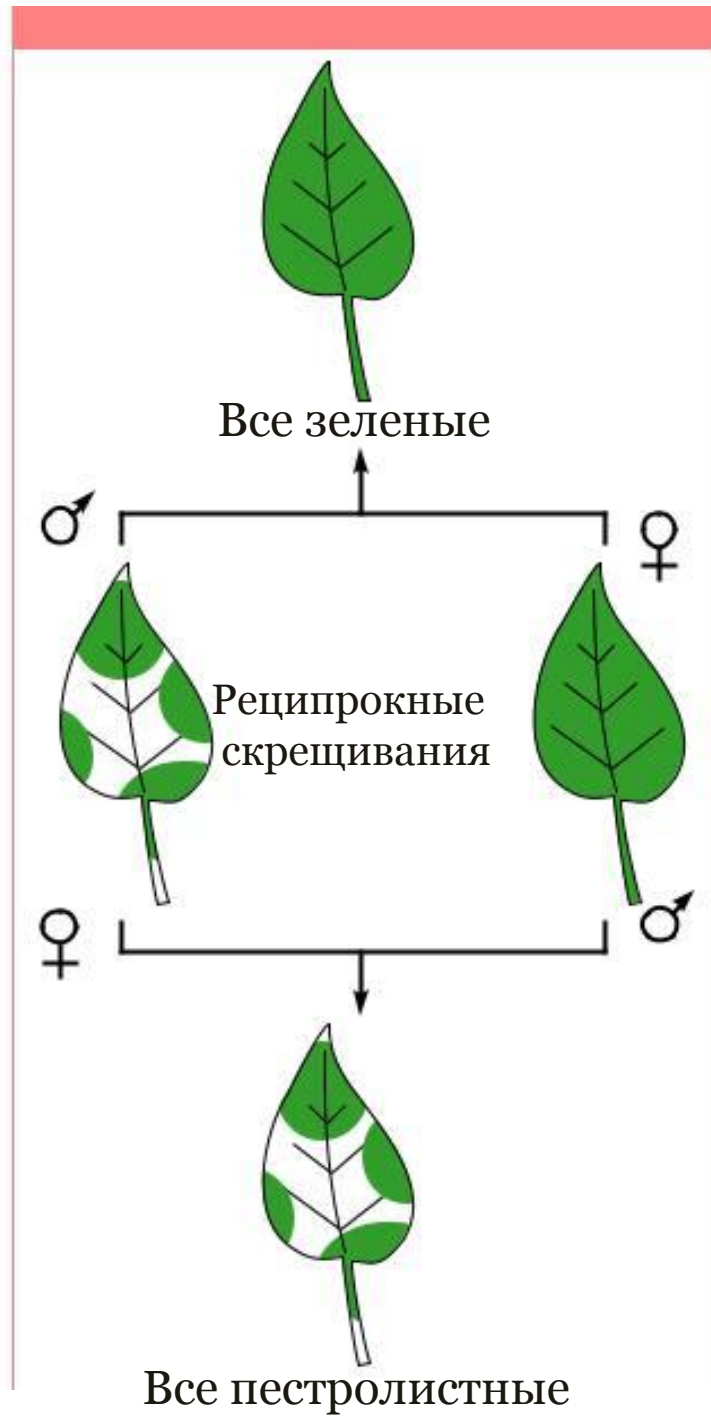


# Наследственные митохондриальные болезни

Выполнила Жаворонкова Анна

# Общие сведения о нехромосомной наследственности

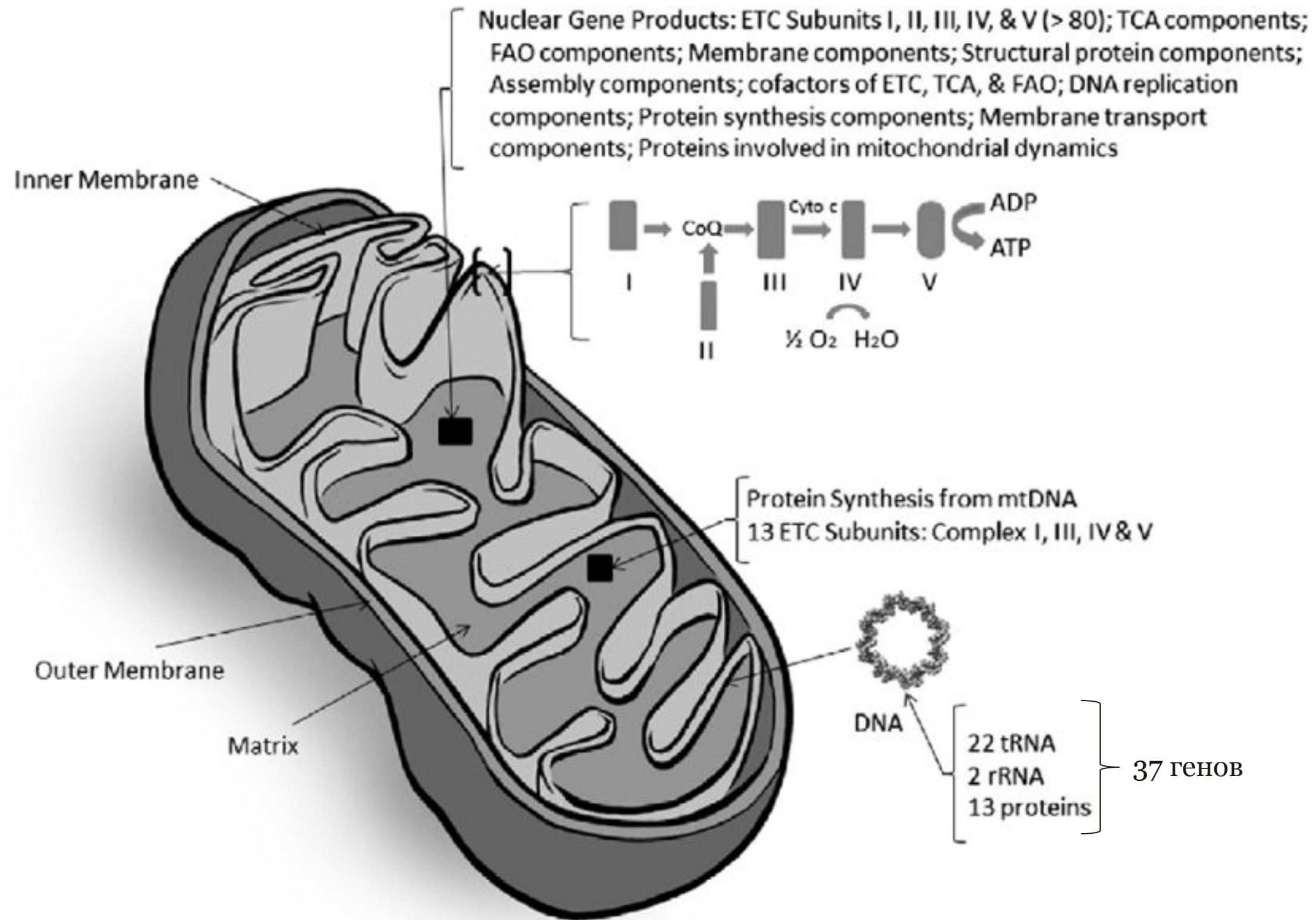


Эта наследственность не подчиняется законам Менделя

Схема случайного распределения белых и зеленых пластид при клеточном делении

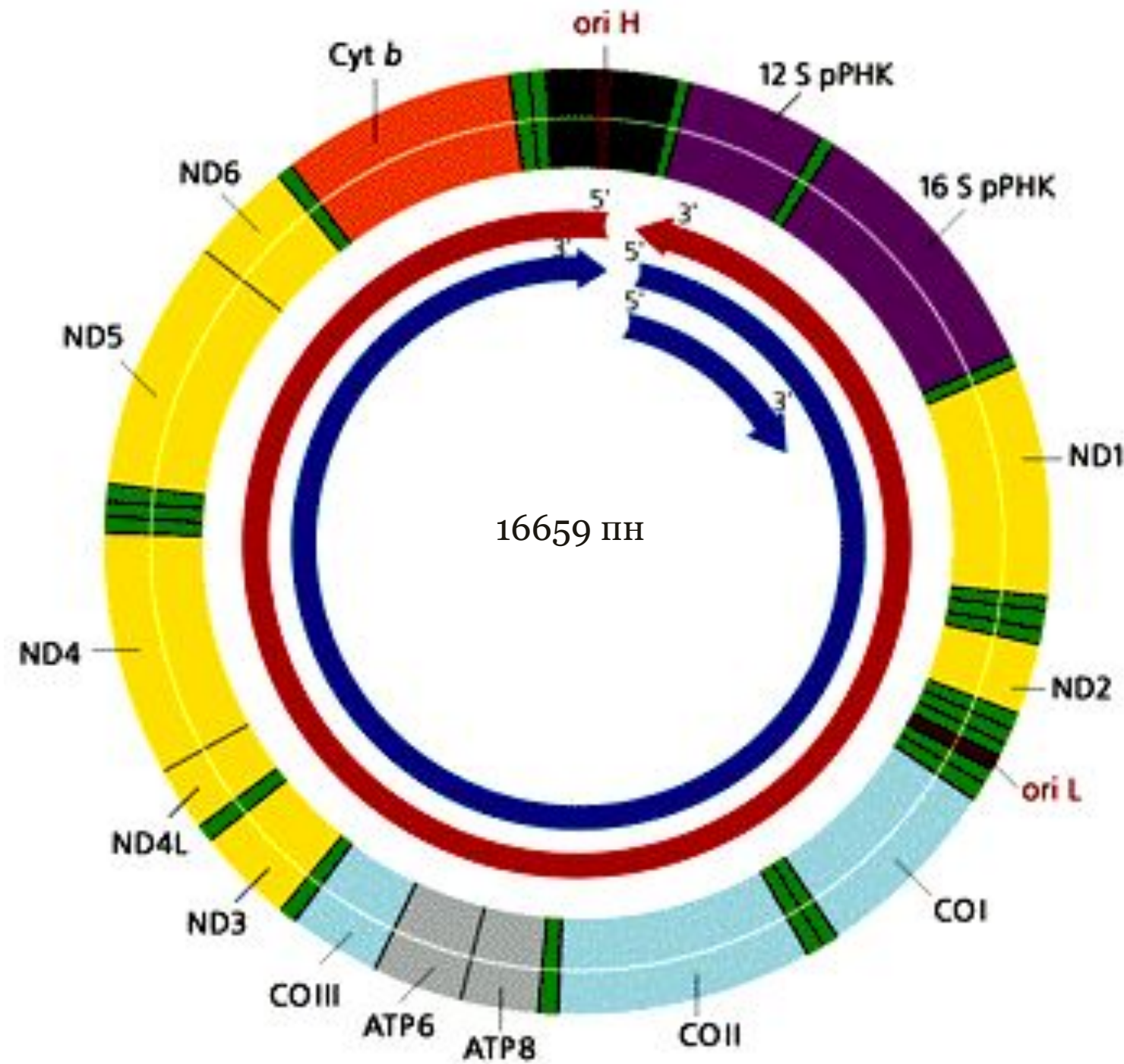
Разные результаты в реципрокных скрещиваниях при наследовании пестролистности у ночной красавицы – первый пример нехромосомного наследования

# Строение митохондрий



# Митохондриальная ДНК человека

- L (Light) — легкая, богата цитозином, содержит 9 генов: ND6, 8 генов тРНК;
- H (Heavy) — тяжелая, богата гуанином, содержит 28 генов.



Кодирующая часть содержит 37 генов:

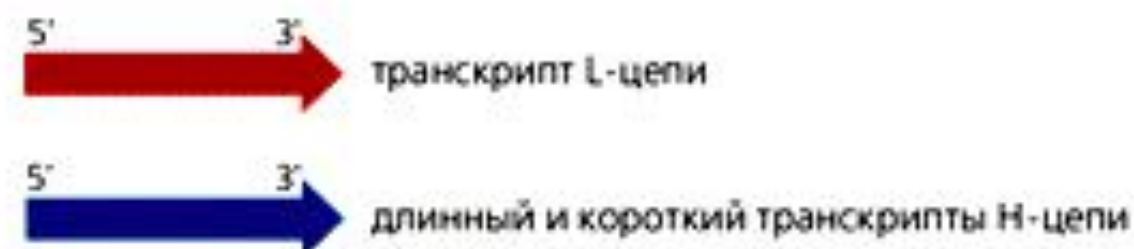
— 13 структурных генов:

- I ферментного комплекса (NADH-дегидрогеназ)— 7 субъединиц (ND1, 2, 3, 4, 4L, 5, 6);
- III ферментного комплекса (Кофермент Q - цитохром с редуктаза/Цитохром b) — 1 субъединица (Cyt b);
- IV ферментного комплекса (цитохром с оксидаза) — 3 субъединицы (CO I, CO II, CO III);
- V ферментного комплекса — 2 субъединицы (АТФ-аза 6 и 8);

— 2 гена, кодирующих рРНК: • 12s рРНК; • 16s рРНК;

— 22 гена, кодирующих тРНК: А, Р, С, Е, Q и т. д.

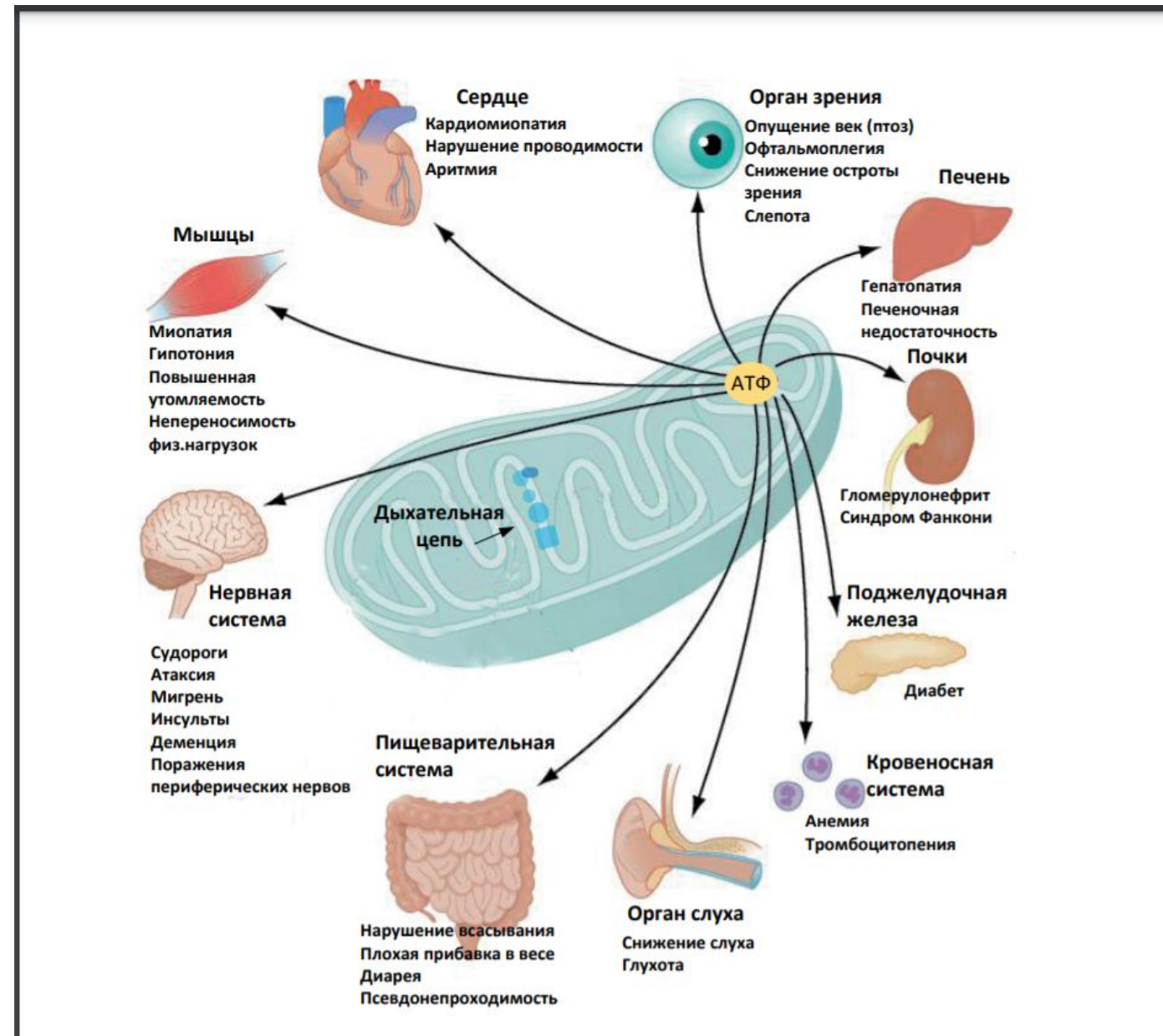
мтДНК кодирует только 10% белков митохондрий



# Причины и особенности заболеваний

## Основные причины:

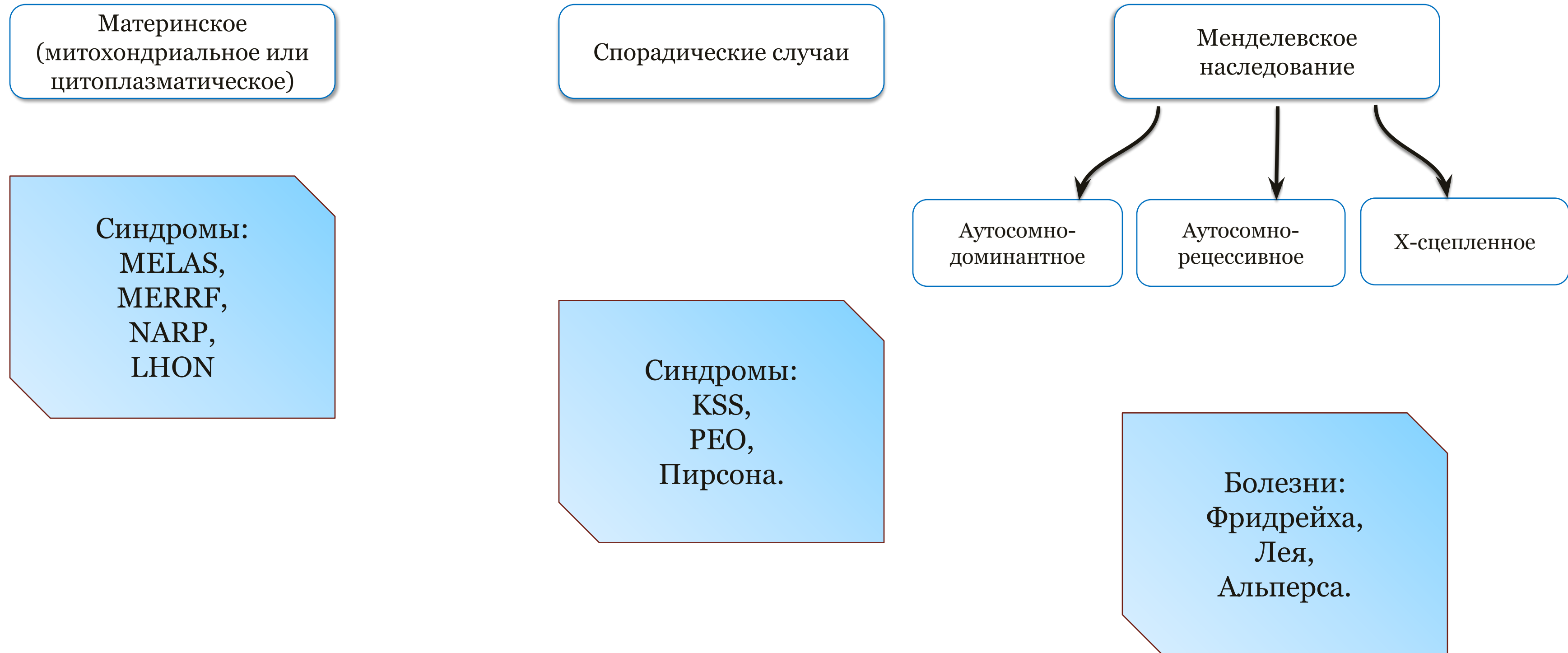
1. Мутации митохондриальных генов
2. Мутации генов яДНК необходимых для работы митохондрий
3. Нарушения интергеномного взаимодействия
  - деплеции



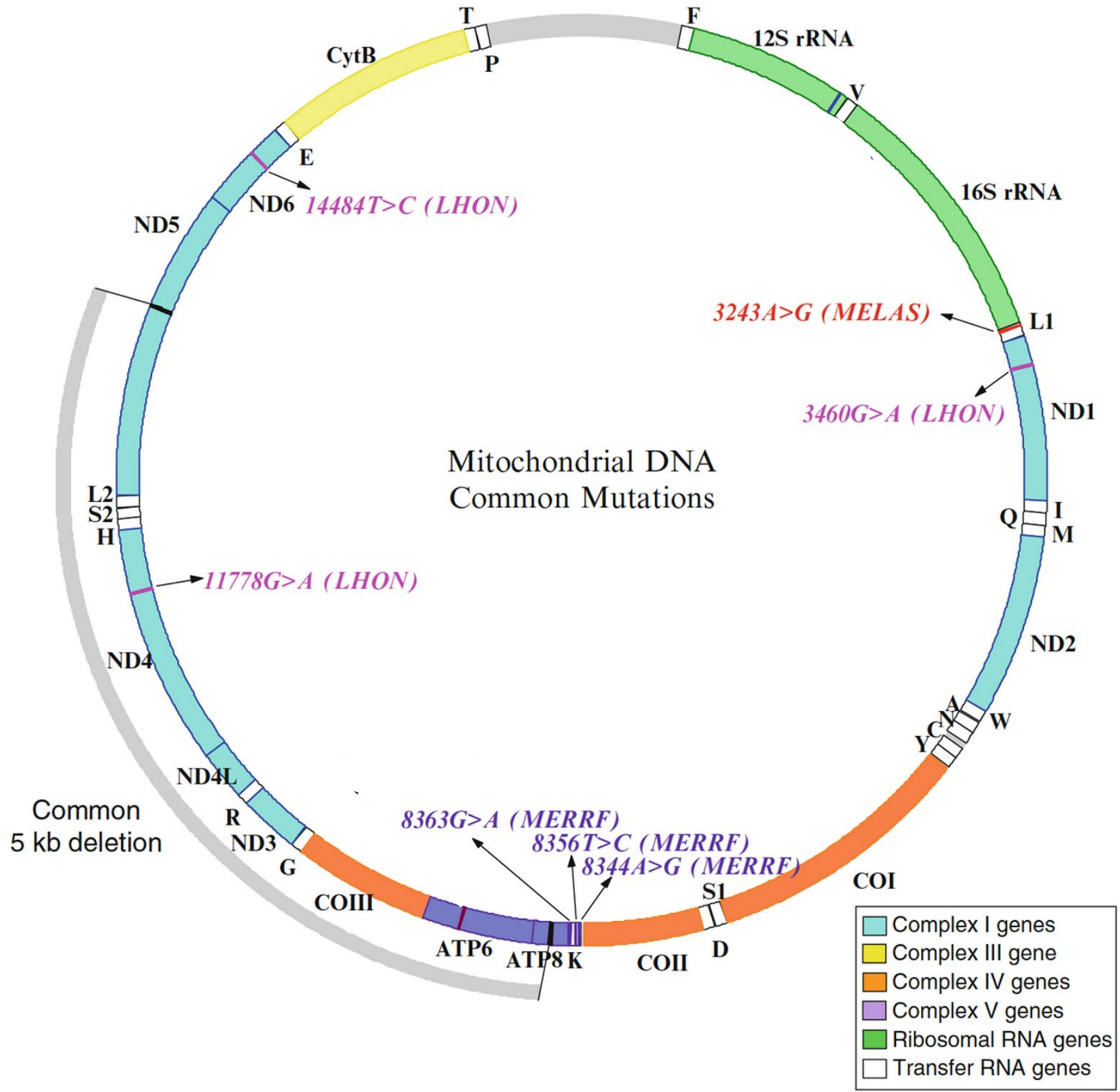
## Наследование мутаций мтДНК имеет особенности:

- Гетероплазмия — наличие в ооците мутантных и нормальных копий мтДНК. Поэтому сиблинги могут наследовать от матери мутантную мтДНК, но фенотипически отличаться.
- Материнский тип наследования.
- Эффект «бутылочного горлышка» — уменьшение количества и неравномерное распределение митохондрий при формировании ооцитов.
- Пороговый эффект — для проявления мутаций в энергозависимых тканях необходима доля мутантных ДНК выше 60–70 %, в менее энергозависимых — выше 90 %.
- Вариация доли мутантных молекул в разных тканях.

# Типы наследования митохондриальных заболеваний



# Заболевания наследуемые по цитоплазматическому типу



# Синдром MELAS

- митохондриальная энцефаломиопатия (недостаточное поступление крови к мозгу, образование отеков), лактатацидоз (очень много молочной кислоты без возможности утилизировать), инсультоподобные эпизоды»)

Сопровождается полиморфной симптоматикой

— диабетом, судорогами, снижением слуха, сердечными заболеваниями, низким ростом, эндокринопатиями, непереносимостью физических нагрузок и нейропсихиатрическими отклонениями.

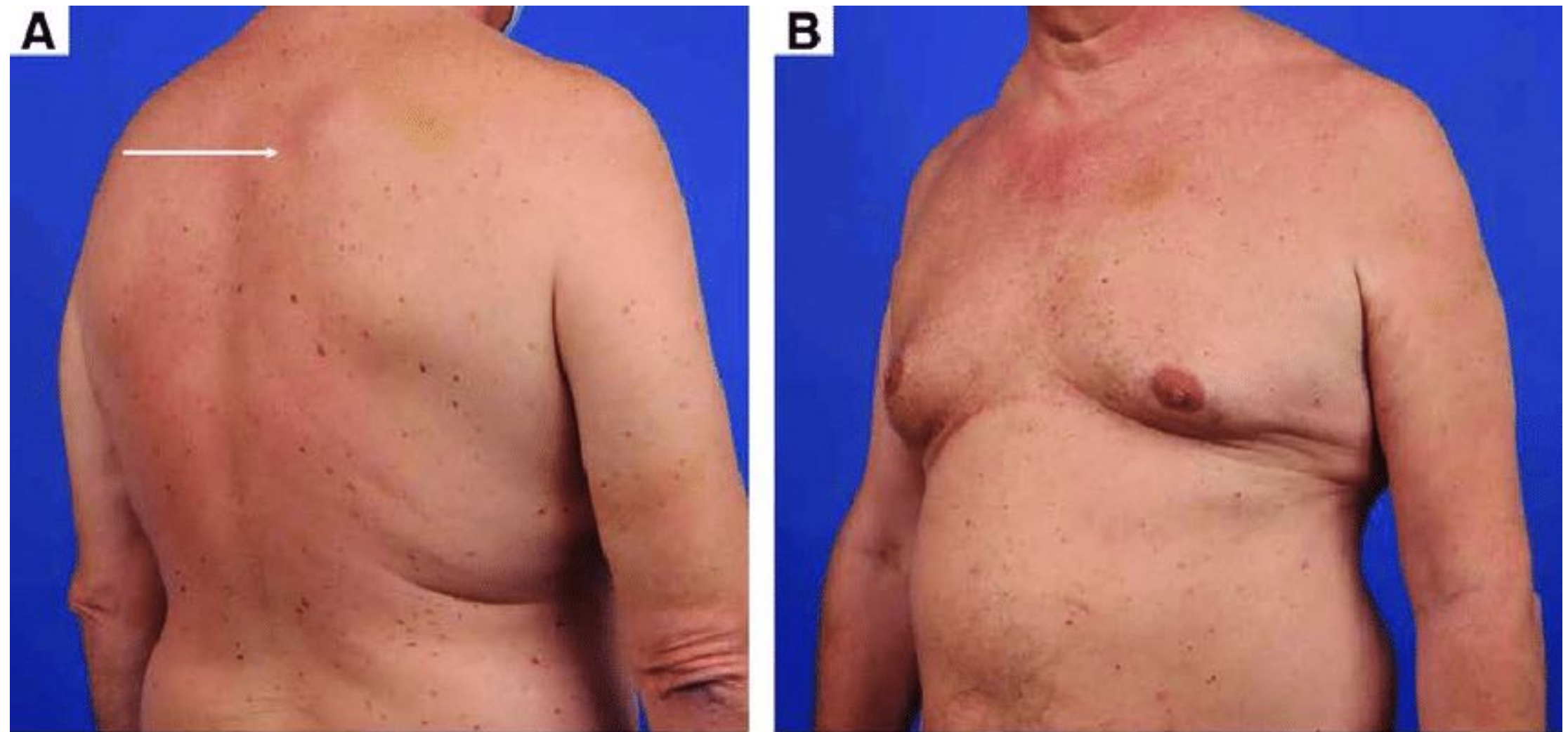
Мутация гена тРНК Leu в мтДНК (MTTL1) ассоциирована в 80 % случаев с MELAS синдромом Первые признаки — в 6– 10 лет





# Синдром MERRF

Нарушение согласованности движений различных мышц при условии отсутствия мышечной слабости,  
Деменция,  
Тугоухость  
Инфаркты головного мозга  
Нарушение сердечного ритма и проводимости.  
Низкий рост, задержка физического развития.



Точковые мутации мтДНК в гене, кодирующем тРНК лизина A8344G, на долю которой приходится свыше 80 % случаев. Манифестирует после 3-х лет

# Болезнь LHON (Лебера)

Острая двухсторонняя прогрессирующая потеря центрального зрения, двухсторонняя атрофия зрительного нерва. Иногда расстройство сердечной проводимости. Тремор, атаксия (несогласованные движения без слабости мышц) Невнятная речь.



Normal vision



LHON vision

Наиболее частая причина — мутация в нуклеотиде 11778 мтДНК. Нуклеотид находится в пределах гена, кодирующего ND4 I комплекса респираторной цепи. Манифестирует в 12–30 лет

# Спорадические случаи

## Синдром Пирсона

Бледность, вялость, сонливость. Нарушения кроветворения (прежде всего выработки эритроцитов). Отставание в развитии. Нарушение функций поджелудочной железы. Диарея



Крупные делеции в мтДНК, преимущественно, локализованных в митохондриях клеток костного мозга. Клинические признаки проявляются уже у новорожденных

## Синдром Кернса-Сейра

Синдром характеризуется прогрессирующим снижением функции глазодвигательных мышц, вплоть до полного их паралича. Эти симптомы часто сопровождаются слабостью мышц века и его опущением (птоз). Тугоухость. Мышечная слабость. Дефицит гормонов щитовидной и паращитовидной желез. Гипогонадизм, сахарный диабет.

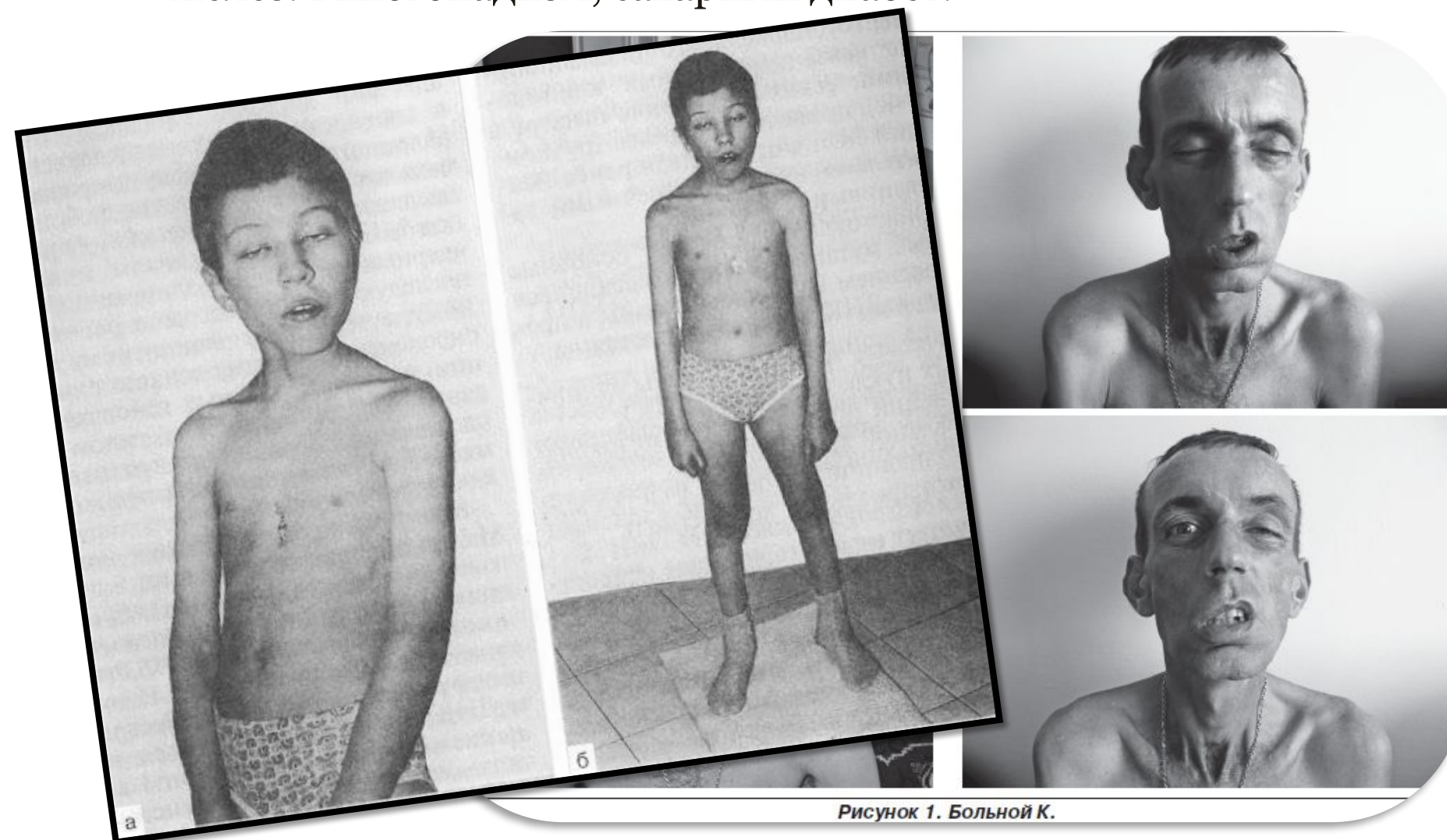
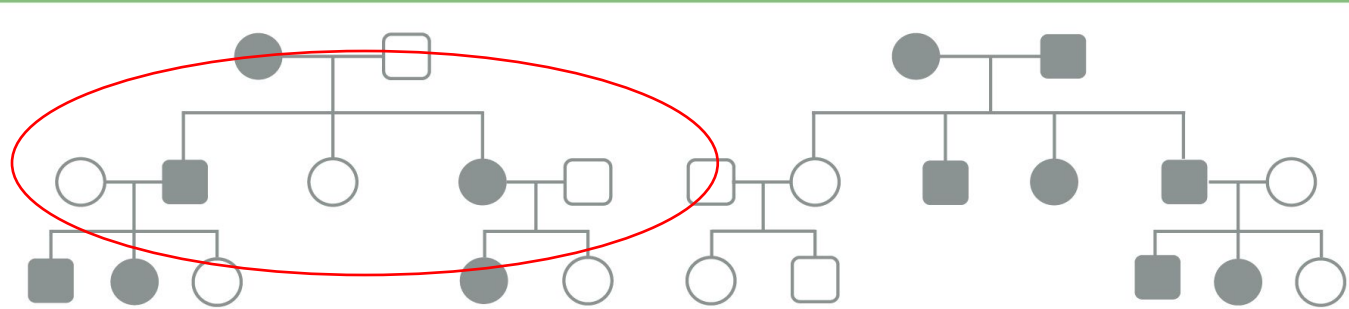


Рисунок 1. Больной К.

Крупные делеции мтДНК, спорадические случаи, точковые мутации. Проявляются в 4–20 лет

# Заболевания с Менделеевским типом наследования

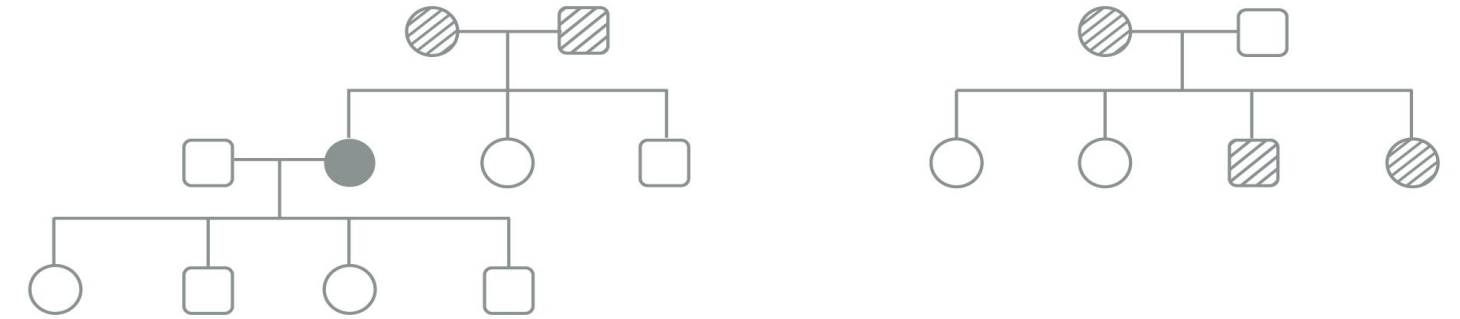
## Autosomal Dominant Inheritance



- - Affected female
- - Unaffected male
- - Unaffected female
- - Affected male
- (with dot) - Predisposed or affected female
- (with dot) - Affected male

Болеют 50 % детей, рожденных от больного мужчины или больной женщины.

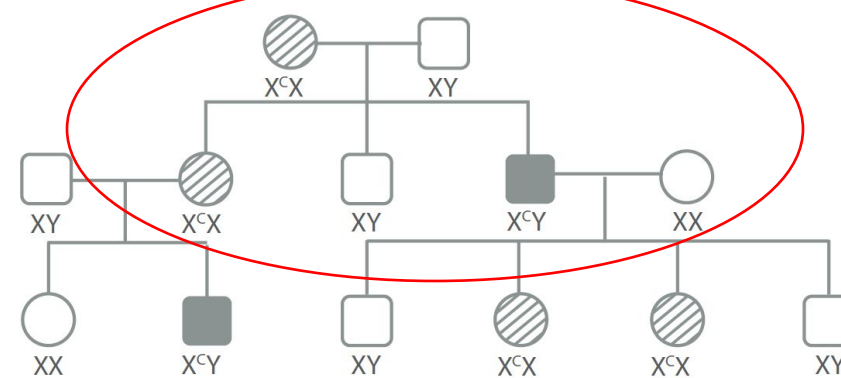
## Autosomal Recessive Inheritance



- ◐ - Genetic carrier female
- ◑ - Genetic carrier male
- - Affected female
- ◐ (with dot) - Genetic carrier female
- ◑ (with dot) - Genetic carrier male
- - Non-carrier female
- - Non-carrier male
- ◑ (with dot) - Genetic carrier Male

Болеют 25 % детей, рожденных от здоровых родителей.

## X-linked Recessive Inheritance

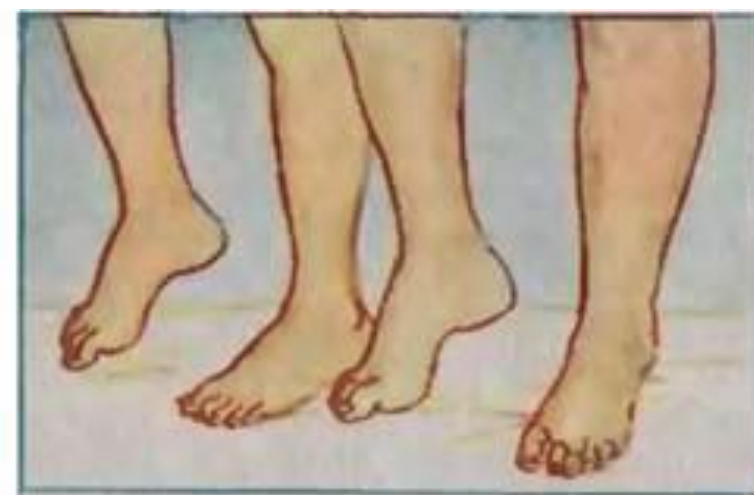
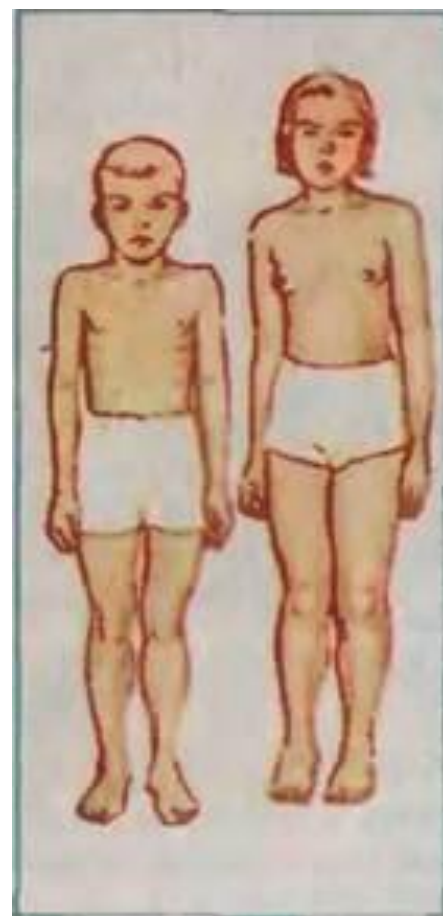


- ◐ - Carrier female ( $X^cX$ )
- - Non-carrier male ( $XY$ )
- - Affected male ( $X^cY$ )
- - Non-carrier female ( $XX$ )

Болеют 50 % сыновей, а носителями мутации являются 50 % дочерей, рожденных от здоровой матери

# Атаксия Фридрейха

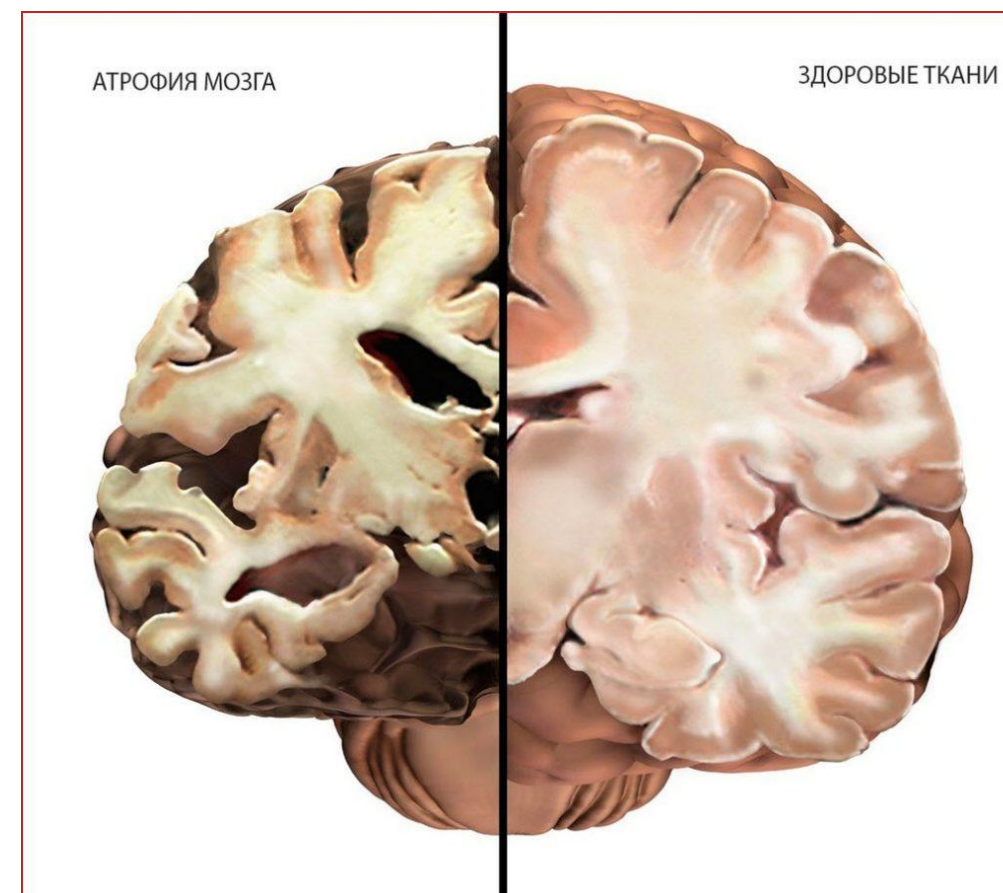
- Нарушенная ходьба
- Нарушенное равновесие
- Невнятная речь
- Слабость
- Тремор конечностей
- Глухость
- Возможно развитие слабоумия



Аутосомно-рецессивный тип наследования. Мутацией является экспансия GAA тринуклеотидных повторов (200-900) в гене фратаксина (9q13). Клинические симптомы проявляются в 6–9 лет и 12–15 лет

# Синдром Альперса

Микроцефалия;  
Задержка психического и физического развития;  
Отсутствие нормального мышечного тонуса;  
Частые срыгивания (возможна рвота);  
Нарушения координации;  
Появление судорог  
Снижение зрения и слуха.  
Часто развиваются увеличенные размеры печени, желтуха, цирроз печени



Мутации ядерного гена POLG1, кодирующего митохондриальную полимеразу 2–4 год

# Синдром Лея (Ли)

- это крайне редкое заболевание, которое поражает прежде всего центральную нервную систему.

Тошнота, рвота;  
быстрое снижение массы тела;  
ухудшение аппетита;  
задержка психомоторного развития;  
судороги;  
тремор конечностей;  
нарушение координации;  
нарушение акта глотания;  
атрофия зрительных нервов (вплоть до слепоты); нарушение сухожильных рефлексов;  
нарушения сознания;  
быстрая утомляемость;  
Сонливость  
Глухота



Точечные мутации мтДНК; либо ядерные мутации или других генов OXPHOS.

1–2 год

Спасибо за внимание