

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

КАФЕДРА ХИМИИ

**ВЛИЯНИЕ ЯДЕРНОЙ ДНК НА МЕХАНИЗМЫ  
ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДЕФЕКТОВ В  
МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК: МИДЕЛЕЦИИ  
(ТОЧЕЧНЫЕ МУТАЦИИ) МТДНК, МНОЖЕСТВЕННЫЕ  
АУТОСОСМНО-ДОМИНАНТНЫЕ И АУТОСОМНО-  
РЕЦЕССИВНЫЕ ДЕЛЕЦИИ МТДНК**

Выполнили:  
Студенты 222 гр лечебного факультета

Яковлева А. Н.  
Труханова А. А.

Научный руководитель: ассистент кафедры химии

Игнатьева К.Н.

Оренбург 2022г.

# ЦЕЛЬ, АКТУАЛЬНОСТЬ, ЗАДАЧИ

**Актуальность:** митохондриальные болезни составляют большую группу патологических состояний, связанных с генетически детерминированными нарушениями клеточной биоэнергетики

**Цель:** рассмотреть влияние ядерной ДНК на механизмы возникновения дефектов в митохондриальной ДНК : точечные мутации, множественные аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные делеции.

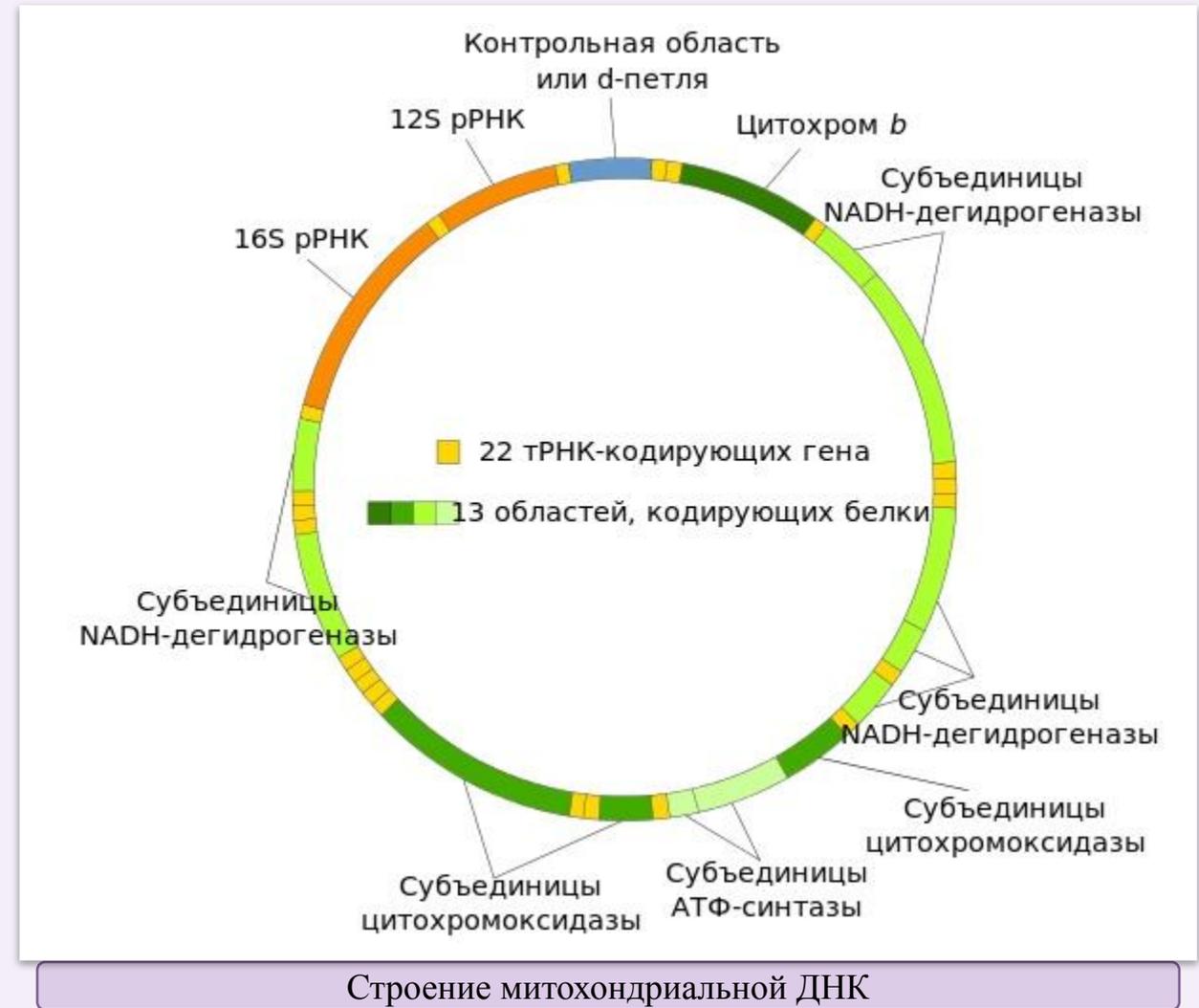
**Задачи:**

- изучить структуру митохондриальной ДНК и механизмы возникновения ее дефектов
- понять механизмы влияния ядерной ДНК на митохондриальную ДНК
- сравнить строение ядерной и митохондриальной ДНК
- дать характеристику синдромам, возникающим при делециях митохондриальной ДНК
- анализ источников литературы

# СТРОЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

Митохондрии произошли от древних симбиотических бактерий, которые жили внутри примитивных одноклеточных эукариотов. Отсюда и двойная мембрана (симбионт, наверное, был окружен клеточной мембраной), и ДНК митохондрий.

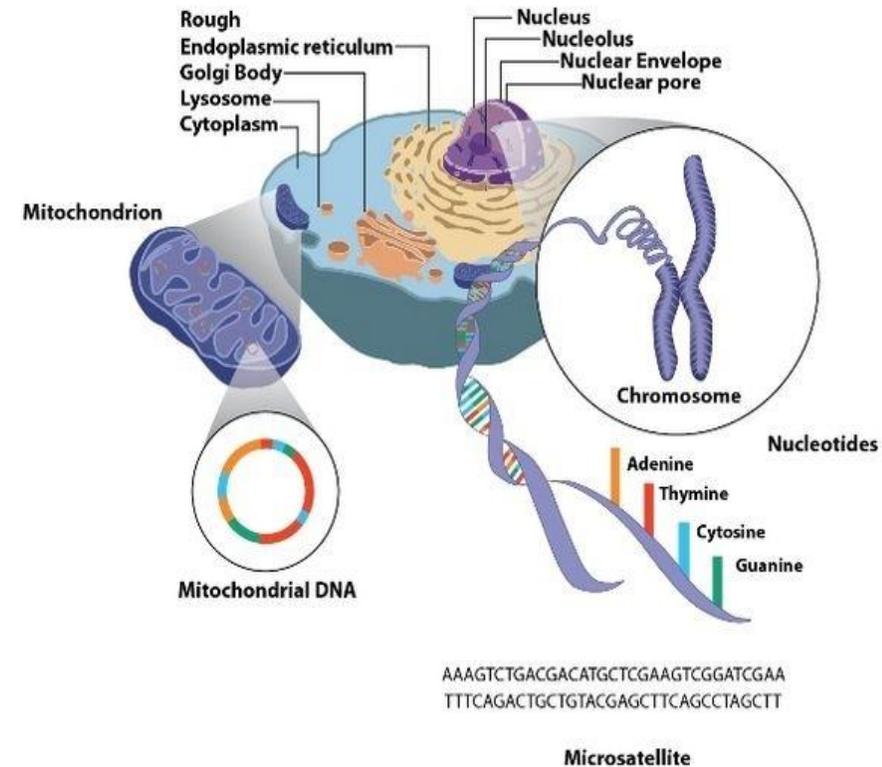
Митохондриальная ДНК человека локализована в митохондриях, каждая молекула содержит около 17 000 пар нуклеотидов. Полная первичная структура мтДНК человека была опубликована в 1981 г., и уже в конце 80-х годов прошлого века была доказана ведущая роль ее мутаций в развитии ряда наследственных заболеваний.



# ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ДЕГРАДАЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА

В ходе коэволюции оказалось, что многие процессы, необходимые симбионту, могут выполняться белками клетки хозяина, а соответствующие бактериальные гены за ненадобностью могут быть (и были) вырезаны. Другие гены, которых у клетки хозяина не было, были перенесены из митохондриальной ДНК в ядерную. Постепенно генов в ДНК симбионта (теперь уже ставшего органеллой) становилось все меньше и меньше. Клетке был выгоден такой перенос генов, потому что ДНК в митохондриях слишком подвержена мутациям так что заключенную в ней информацию надежнее хранить в ядре клетки.

Таким образом, митохондриальная ДНК должна была бы исчезнуть совсем, но процесс переноса генов в ядро остановился около 800 миллионов лет назад, когда в митохондриальной ДНК все еще оставалось чуть больше десятка белков кодирующих



Сравнение строения митохондриальной и ядерной ДНК

# СРАВНЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ И ЯДЕРНОЙ ДНК

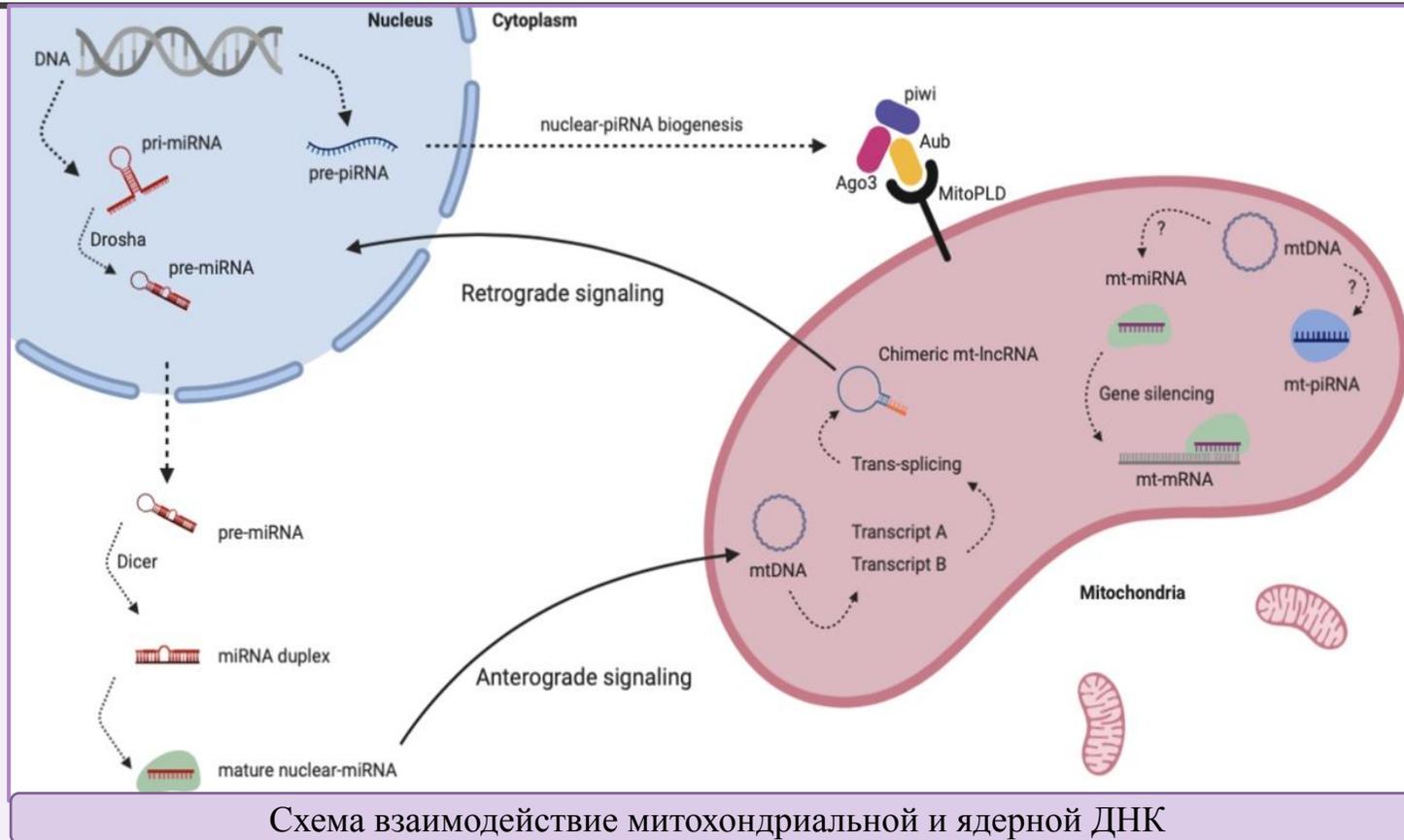
Признак	Ядерная ДНК	Митохондриальная ДНК
<b>Характер наследования</b>	Наследуется от обоих родителей	Наследуется от матери
<b>Структура</b>	Линейная	Кольцевая
<b>Количество пуриновых и пиримидиновых оснований</b>	3,2 миллиардов пар оснований	16 569 миллиардов пар оснований
<b>Количество генов в молекуле</b>	20 тыс. генов	37 генов
<b>Количество пар хромосом</b>	23 пары в каждой клетке	От сотен до тысяч в каждой клетке
<b>Характер изменчивости</b>	Изменяется в результате рекомбинаций	Нет рекомбинаций

# СРАВНЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ И ЯДЕРНОЙ ДНК

<b>Признак</b>	<b>Ядерная ДНК</b>	<b>Митохондриальная ДНК</b>
<b>Наличие механизмов регенерации молекулы ДНК</b>	Имеются механизмы репарации и устранения дефектов	Отсутствуют механизмы репарации и устранения дефектов
<b>Частота мутаций</b>	Более низкая частота мутаций!	Более высокая частота мутаций!
<b>Наличие некодирующих участков в молекуле</b>	Имеет интроны	Нет интронов
<b>Наличие защитных белков</b>	Есть белки гистоны	Нет белков гистонов
<b>Наличие оболочки</b>	Имеет оболочку	Нет оболочки
<b>Компактность</b>	Упакована в хроматин	Не упакована в хроматин

# МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК ПОД КОНТРОЛЕМ ЯДЕРНОЙ

Известно, что синтез мтДНК находится под контролем ядерных генов. Мутации в этих генах могут привести к массовому распространению копий мтДНК и массовому феномену деплеции (истощения) митохондрий. Ядерные мутации также могут приводить к нарушению функции митохондрий (нарушению окислительного фосфорилирования) того, что мтДНК



кодирует только 13 полипептидных субъединиц дыхательной цепи.

Ядерный геном кодирует остальные остатки — переносчики электронов, митохондриальные транслоказы, компоненты потребления митохондрий, факторы, необходимые для превращения, транскрипции и репликации мтДНК.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ПАТОГЕНЕЗУ

Митохондриальные заболевания являются результатом унаследованных и/или спонтанных мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК) и/или ядерной ДНК.

Нарушения клеточного энергообмена, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений.

В настоящее время достаточно хорошо изучены патогенез митохондриальных болезней, который включает: дефекты субъединиц комплексов дыхательной цепи (белков, недостаточность и активность митохондриальных энзимов, тяжелых белков и других соединений); расстройство тканевого дыхания, митохондриального синтеза белка; недостаточность окислительного фосфорилирования; лактат-ацидоз; нарушение функции цикла Кребса; активация перекисного окисления липидов; синтез эндогенного коэнзима Q-10; снижение уровня карнитина в крови.

**С позиции патогенеза есть 3 основных группы митохондриальных заболеваний**

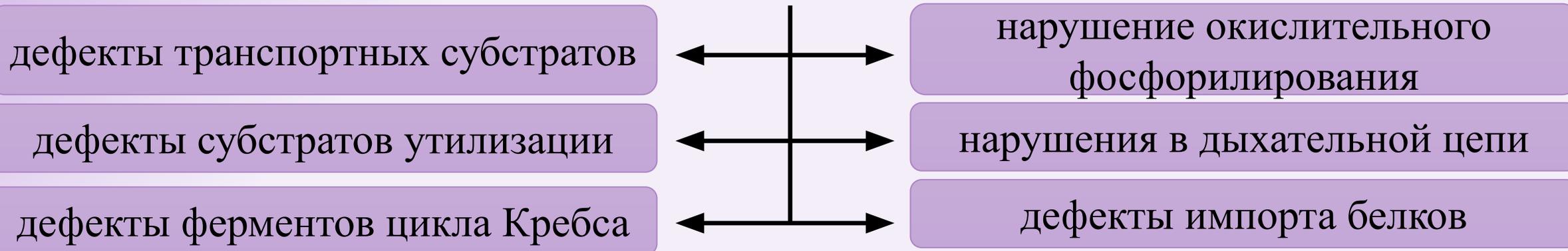
болезни процессов окислительного  
фосфорилирования

болезни бета-окисления жирных  
кислот

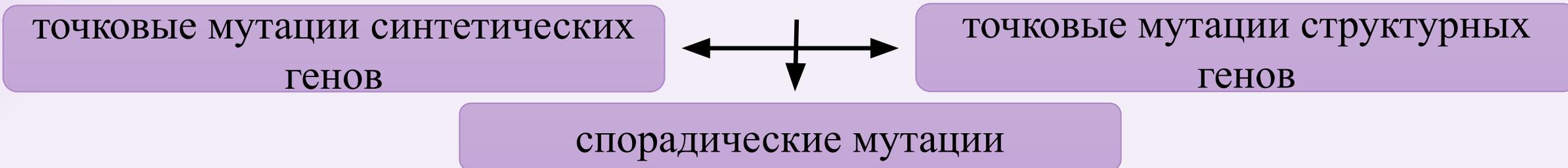
дефекты исключения пирувата из  
цикла Кребса

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ЭТИОЛОГИИ

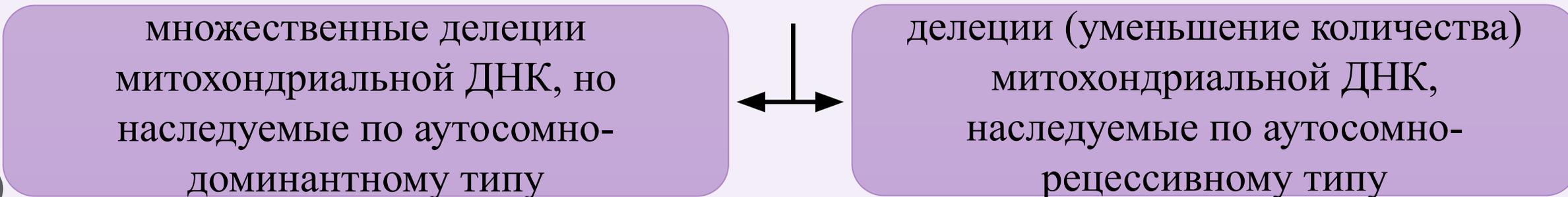
## Митохондриальные болезни, обусловленные генными мутациями ядерной ДНК



## Митохондриальные болезни, в основе которых лежат мутации мтДНК



## Митохондриальные болезни с нарушением межгеномных сигнальных эффектов



# ФЕНОТИПЫ ЯДЕРНО-КОДИРУЕМЫХ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Клинический фенотип	Тип наследования	Ген
Митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией и тубулопатией	Аутосомно-рецессивный	<i>MRPS22 (C3ORF5), MRPS16, COQ9</i>
Митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией	То же	<i>NDUFS2, NDUFAF1, NDUFA11, ACAD9, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SCO2, ANT1, COX15, AARS2, AGK, MRPL44, SLC25A3</i>
Митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией и 3-метилглутаконовой ацидурией	» »	<i>TMEM70, ATP5E, ATPAF2, DNAJC19, TAZ</i>
Митохондриальная энцефалопатия/миопатия с 3-метилглутаконовой и/или метилмалоновой ацидурией	» »	<i>RYR1, SUCLG1, SUCLA2, OPA3, SERAC1</i>
Митохондриальная энцефалогепатопатия ± атаксия, тубулопатия ± 3-метилглутаконовая ацидурия	» »	<i>DGUOK, BCS1L, MPV17, Twinkle (C10ORF2), RRM2B, POLG1, TUFM, GFM1 (EFG1)</i>
Митохондриальная энцефаломиопатия с поражением почек	» »	<i>SARS2, PDSS2, COQ2</i>

# МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ, КОДИРУЕМЫЕ ЯДЕРНЫМИ ГЕНАМИ

Нозологическая форма	Основные признаки	Тип наследования	Ген
Синдром Барта, или 3-метилглутаконовая ацидурия 2-го типа	Низкорослость, миопатический синдром, кардиомиопатия, нейтропения, 3-метилглутаконовая ацидурия	X-сцепленный рецессивный	<i>TAZ</i>
Синдром Сенгерса	Катаракта, миопатический синдром, гипертрофическая кардиомиопатия, лактат-ацидоз, деплеция митохондриальной ДНК	Аутосомно-рецессивный	<i>AGK</i>
Синдром Костеффа, или 3-метилглутаконовая ацидурия 3-го типа	Атрофия зрительных нервов, экстрапирамидная симптоматика и спастика, снижение интеллекта, 3-метилглутаконовая ацидурия	То же	<i>OPA3</i>
Синдром GRACILE*	Нарушение внутриутробного развития, гемосидероз печени, тяжелый лактат-ацидоз, гипогликемия, повышение уровня ферритина и конъюгированного билирубина, аминокислотурия	» »	<i>BCS1L</i>
Синдром Бьернстада	Врожденная сенсоневральная тугоухость, аномалии волос ( <i>pili torti</i> )	» »	<i>BCS1L</i>
Болезнь Менкеса	Гипотермия, плохая прибавка массы, судороги, миоклонии, нарушение психомоторного развития, дистония, аномалии волос (сухие, жесткие, ломкие, <i>pili torti</i> )	X-сцепленный рецессивный	<i>ATP7A</i>
Синдром Мора—Транеберга (Mohr—Tranebjaerg)	С 3—5 лет тугоухость, миопия, катаракта, сужение полей зрения, аномальная электроретинограмма, спастичность, дизартрия, дисфагия, гиперреактивность, переломы, умственная отсталость, дегенерация базальных ганглиев	То же	<i>TIMM8A (DDP)</i>

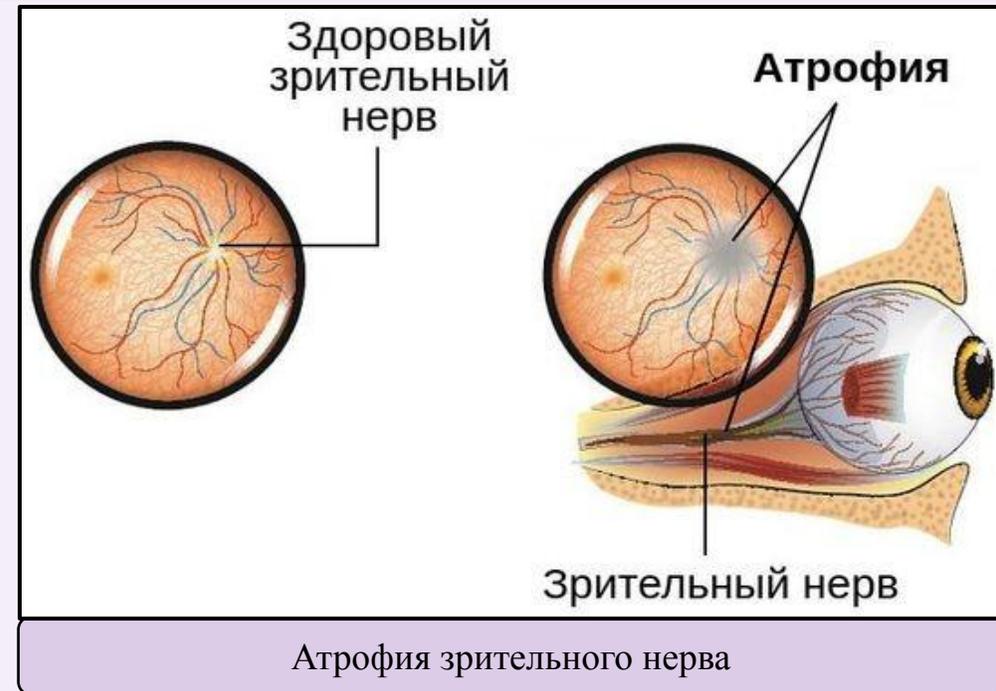
# ТОЧЕЧНЫЕ МУТАЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

В основе патогенеза синдрома MELAS лежат точечные мутации мтДНК, преимущественно генов транспортных РНК. Наиболее часто (80–90% случаев) выявляется мутация А3243G в митохондриальном гене МТТL1, кодирующем транспортную РНК лейцина. При данной мутации в 3243-м нуклеотиде мтДНК происходит замена нуклеотида (аденина на гуанин), приводящая к нарушению терминальной транскрипции 16S РНК, что коррелирует с пониженной чувствительностью mtTerm протеина. При анализе распределения этой мутации по различным системам организма обнаружено, что в тканях селезенки и легкого доля мутантной мтДНК составляла 26 и 45% соответственно, а в скелетной, сердечной мышцах, печени, почках, поджелудочной железе, мозжечке и коре больших полушарий — 76—86%. Синдром MIDD нередко встречается у больных, имеющих митохондриальную мутацию А3243G. Описан случай при котором произошла трансформации этого клинического фенотипа в симптомокомплекс MELAS с формированием резистентности к инсулину, возможно это связано с уровнем гетероплазмии.



# ДЕЛЕЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК, НАСЛЕДУЕМЫЕ ПО АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОМУ ТИПУ

Течение заболевания в виде митохондриальной энцефаломиопатии или миопатии наблюдается при мутациях генов TK2 (сопровождается деплецией митохондриальной ДНК), NDUFS3, ACAD9. Атрофия зрительных нервов и тугоухость могут сопровождаться сахарным и несахарным диабетом при синдроме Вольфрама (гены WFS1, CISD2), сочетаться с прогрессирующей наружной офтальмоплегией, миопатией, атаксией, нейропатией при доминантной оптической атрофии - DOA (ген OPA1), признаками нейродегенеративной патологии при синдроме Мора-Транеберга (Mohr-Tranebjaerg; ген TIMM8A). Перечисленные заболевания наследуются аутосомно-рецессивно.

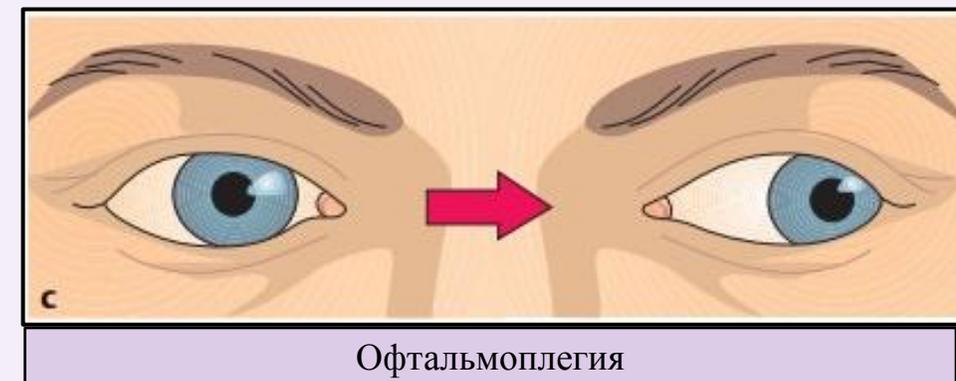
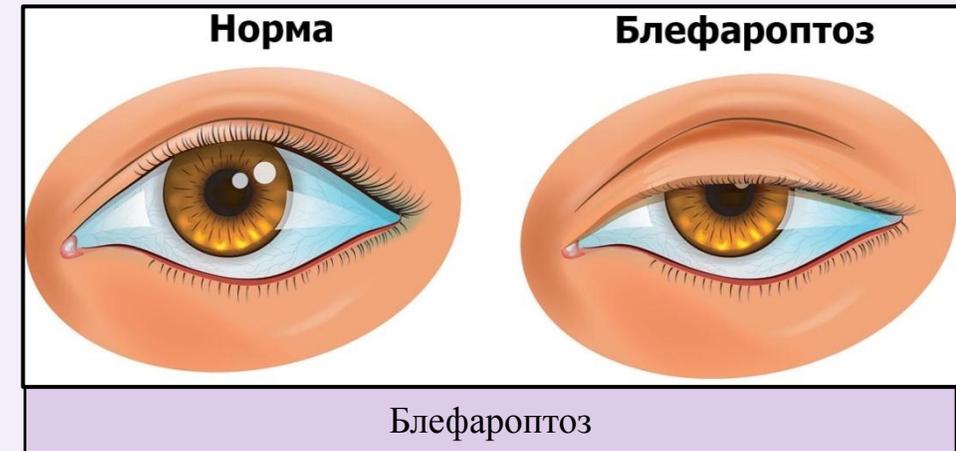


Атрофия зрительного нерва

# МНОЖЕСТВЕННЫЕ ДЕЛЕЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК, НО НАСЛЕДУЕМЫЕ ПО АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОМУ ТИПУ

Ядерно-кодируемые митохондриальные болезни с поздним дебютом (в подростковом периоде и старше) также проявляются несколькими клиническими фенотипами. Наиболее часто наблюдается синдром прогрессирующей наружной офтальмоплегии, которая обычно сопровождается птозом, низкой переносимостью физической нагрузки, атаксией, депрессией, иногда кардиомиопатией, нарушениями ритма сердца и др.

Заболевания могут быть обусловлены мутациями генов POLG1, POLG2, ANT1, Twinkle (C10ORF2), RRM2B. Для данного синдрома характерен аутосомно-доминантный тип наследственной передачи.



# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на небольшой размер, митохондриальный геном отвечает за правильное функционирование электростанций наших клеток. Этот кольцевой геном более подвержен мутациям в отличие от ядерного.

В ходе работы было рассмотрено влияние ядерной ДНК на механизмы возникновения дефектов в митохондриальной ДНК: точечные мутации, множественные аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные делеции, таким образом **цель была достигнута.**

## **Задачи выполнены:**

- проанализированы источники литературы
- изучена структура митохондриальной ДНК и механизмы возникновения ее дефектов
- рассмотрены механизмы влияния ядерной ДНК на митохондриальную ДНК
- произведено сравнение строения ядерной и митохондриальной ДНК
- дана характеристика синдромам, возникающим при делециях и точечных мутациях митохондриальной ДНК

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harbauer, A.B., Zahedi, R.P., Sickmann, A., Pfanner, N., and Meisinger, C. (2014) The protein import machinery of mitochondria - a regulatory hub in metabolism, stress, and disease, *Cell Metab.*, 357–372
2. Muranova A.V., Strokov I.A. Митохондриальные цитопатии: синдромы melas и MIDD. Один генетический дефект -разные клинические фенотипы // *Неврологический журнал*. 2017. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mitochondrialnye-tsitopatii-sindromy-melas-i-midd-odin-geneticheskiy-defekt-raznye-klinicheskie-fenotipy> (дата обращения: 11.02.2022)
3. Литвинова Наталия Александровна, Воронкова Анастасия Сергеевна, Сухоруков Владимир Сергеевич Патогенные точечные мутации митохондриальной ДНК // *Рос вестн перинатол и педиат*. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogennnye-tochechnye-mutatsii-mitochondrialnoy-dnk> (дата обращения: 11.02.2022)
4. Уилсон К. и Уолкер Дж. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии [Электронный ресурс] / ред. К. Уилсон и Дж. Уолкер ; пер. с англ. — 2-е изд. (эл.). — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 855 с.). — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015 г
5. Сухоруков Владимир Сергеевич, Воронкова Анастасия Сергеевна, Литвинова Наталия Александровна Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК // *Рос вестн перинатол и педиат*. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-znachenie-individualnyh-osobennostey-mitochondrialnoy-dnk> (дата обращения: 18.02.2022)
6. Фомченко Н.Е., Воропаев Е.В., Скачков А.В., Затора Н.Ю. Биологическая роль митохондрий в старении организма // *Проблемы здоровья и экологии*. 2015. №4 (46). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-rol-mitochondriy-v-starenii-organizma> (дата обращения: 11.02.2022)

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**