

# Wieloukładowe objawy chorób mitochondrialnych

Stefano Di Donato

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Mediolan, Włochy

Adres do korespondencji: S. Di Donato  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano via Celoria 11, 20133 Milan, Italy

e-mail: didonato@istituto-besta.it

J Neurol (2009) 256: 693-710

Neurologia po Dyplomie 2010; 5 (6): 21-36

**STRESZCZENIE** Mitochondria to cytoplazmatyczne organelle komórek eukariotycznych. Pełnią wiele funkcji życiowych, m.in. są miejscem przebiegu fosforylacji oksydacyjnej, anaplerotycznych i degradacyjnych szlaków metabolicznych oraz integracji sygnałów prowadzących do apoptozy komórki. Zaburzenia fosforylacji oksydacyjnej, wspólnego końcowego szlaku metabolicznego zachodzącego w mitochondriach, prowadzą do wystąpienia wielu objawów klinicznych. Obecnie określenie choroby mitochondrialne przede wszystkim odnosi się do chorób genetycznych związanych z zaburzeniami procesów łańcucha oddechowego, będących wynikiem mutacji w DNA mitochondrialnym lub jądrowym. Choroby genetyczne będące następstwem zaburzeń procesów zachodzących w łańcuchu oddechowym są niezwykle heterogenne, a ich objawy kliniczne obejmują zmiany w obrębie jednej tkanki lub w wyspecjalizowanych strukturach, takich jak nerw wzrokowy (w związanej z DNA mitochondrialnym dziedzicznej neuropatii Lebera) czy w wywołanym mutacjami DNA jądrowym i dziedzicznym dominująco zanikiem nerwu wzrokowego. Do cytopatii mitochondrialnych należą patologie obejmujące więcej tkanek, w tym miopatie, neuropatie obwodowe, encefalomiopatie, kardiomiopatie lub złożone zaburzenia wieloukładowe. Wiek wystąpienia objawów także jest różny – od okresu noworodkowego po wiek dorosły. Niniejsza praca przeglądowa poświęcona jest mitochondriopatiom o objawach występujących poza ośrodkowym układem nerwowym oraz układem nerwowo-mięśniowym, manifestującym się natomiast znaczącymi zaburzeniami w tkankach i narządach, takich jak serce, gruczoły wydzielania wewnętrznego, wątroba, nerki, krew oraz przewód pokarmowy. W artykule zebrano dostępne dane o przypuszczalnych korelacjach genotyp-fenotyp oraz możliwych mechanizmach patogenezy tej grupy schorzeń mitochondrialnych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** choroby mitochondrialne, fosforylacja oksydacyjna, łańcuch oddechowy, objawy wieloukładowe

**SKRÓTY:** MELAS (mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis and stroke-like episodes) – zespół miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, incydenty podobne do udarów  
MERRF (myoclonus epilepsy and ragged-red fibers) – padaczka miokloniczna z obecnością włókien szmatowatych  
LHON (Leber's hereditary optic neuropathy) – dziedziczna neuropatia Lebera  
LS (Leigh's syndrome) – zespół Leigh  
MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy) – encefalopatia mitochondrialna z zajęciem układu nerwowego, żołądka i jelit

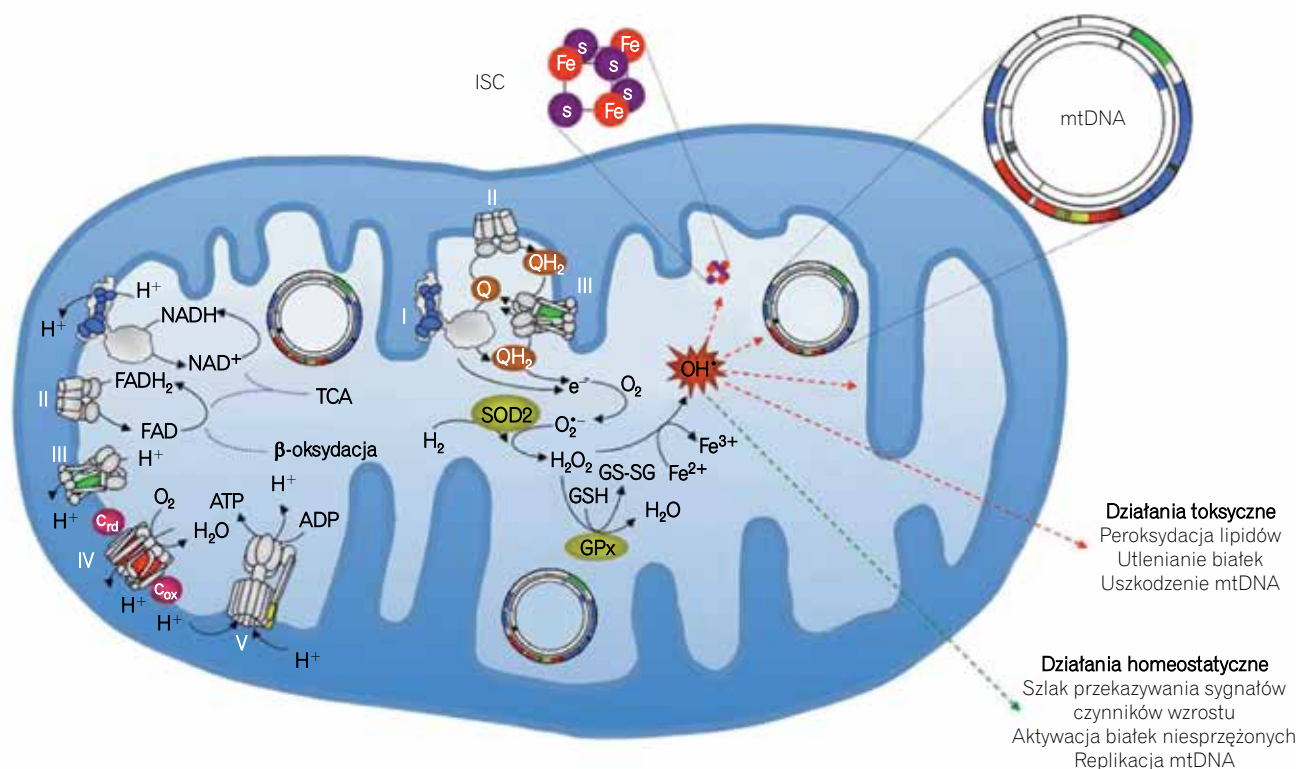
## Wprowadzenie

Mitochondria to występujące powszechnie w komórkach organizmów eukariotycznych organelle cytoplazmatyczne, w których zachodzi fosforylacja oksydacyjna (OXPHOS). Do ich powstania prawdopodobnie doszło około 1,5 miliarda lat temu, w wyniku symbiotycznego związku między gliko-

litycznymi protoeukariontami a bakteriami tlenowymi.<sup>130</sup> Pozostałościami wspomnianej endosymbiozy są podwójna błona plazmatyczna, mitochondrialny DNA (mtDNA), białka mitochondrialne zapewniające charakterystyczną dla mitochondrium dynamikę, przezbłonowy system przenoszenia jonów, metabolitów i białek oraz różne reakcje rozkładu i syntezy, poza OXPHOS, przebiegające w mitochondriach.<sup>127</sup> Endosymbiotyczny charakter mitochondriów wskazuje, że doszło do ustalenia swoistych oddziaływań między nimi a komórką, w tym także do powstania słabo nadal poznanego systemu komunikacji między mitochondrialnym DNA (mtDNA) a DNA jądrowym (nDNA), uczestniczącego we właściwym składaniu łańcucha oddechowego, precyzyjnej regulacji oddychania komórkowego w zależności od wymagań komórkowych oraz wiodącej roli, jaką mitochondria odgrywają w kontroli programowanej śmierci komórki.<sup>85</sup> Złożoność ta znajduje odbicie w liczbie białek mitochondrialnych (ponad 1300).<sup>32</sup>

## Fosforylacja oksydacyjna

Z genetycznego punktu widzenia mitochondrialny łańcuch oddechowy jest układem unikalnym, ponieważ powstał w wyniku komplementacji dwóch odrębnych systemów genetycznych: genomu jądrowego i genomu mitochondrialnego. Genom jądrowy koduje większość z 88 białkowych podjednostek kompleksów tworzących łańcuch oddechowy<sup>58</sup> oraz większość białek uczestniczących w replikacji i ekspresji mtDNA, podczas gdy genom mitochondrialny koduje 13 białek łańcucha oddechowego, 22 mitochondrialne tRNA i dwa rodzaje RNA wchodzące w skład aparatu translacyjnego mitochondrium (rycina). Większość energii komórki powstaje w procesie fosforylacji oksydacyjnej, wymagającym skoordynowanego działania pięciu kompleksów enzymatycznych łańcucha oddechowego, upakowanych



**RYCINA.** Rycina przedstawia łańcuch oddechowy, główne szlaki mitochondrialne, w tym szlaki wymiatania reaktywnych form tlenu ROS (OH<sup>•</sup>) oraz mitochondrialny DNA człowieka.

Kompleksy łańcucha oddechowego: podjednostki kodowane przez mtDNA połączone z podjednostkami kodowanymi przez DNA jądrowe zaznaczono różnymi kolorami: podjednostki kompleksu I – niebieski, kompleksu III – zielony, kompleksu IV – czerwony, kompleksu V – żółty. Mitochondrialny DNA zaznaczono jako koła wewnątrz mitochondrium: schemat przedstawiający zawarte w mtDNA geny umieszczono po prawej stronie ryciny. Geny myt: geny kompleksu I – kolor niebieski, gen cyt b kompleksu III – zielony, geny kompleksu IV – czerwony, geny kompleksu V – żółty. Geny syn: geny tRNA zaznaczono na szaro. Geny rRNA na fioletowo. ISC – centra Fe-S występują w kompleksach I, II, III łańcucha oddechowego. Jon OH<sup>•</sup> – wolne rodniki tlenowe toksyczne względem białek, lipidów, DNA i centrów Fe-S (na górze ryciny), ADP – adenozylo 5-difosforan, ATP – adenozylo 5-trifosforan, FAD/FADH<sub>2</sub> – utleniony/zredukowany dinukleotyd flawino-adeninowy, Fe-S – centra żelazowo-siarkowe, GPx – peroksydaza glutationowa, NAD/NADH – utleniony/zredukowany dinukleotyd nikotynamidoadeninowy, OH<sup>•</sup> – jon hydroksylowy, Q/QH<sub>2</sub> – utleniony/zredukowany ubichinon, SOD2 – mitochondrialna dysmutaza ponadtlenkowa, TCA – cykl kwasu trójkarboksylowego. (Dzięki uprzejmości dr Loredanie Lamantea, Division of Molecular Neurogenetics).

w specjalnych strukturach błony wewnętrznej mitochondriów. Pod względem czynnościowym łańcuch oddechowy to dwie zintegrowane reakcje: egzergiczny transfer ekwiwalentów elektronowych ze zredukowanych nośników elektronów, NADH i FADH<sub>2</sub>, na tlen cząsteczkowy (proces sprzężony z przemieszczaniem protonów przez błonę wewnętrzną mitochondriów) oraz endoergiczna synteza ATP, przebiegająca dzięki energii zmagazynowanej głównie w postaci elektrochemicznego gradientu protonowego.<sup>30,97</sup> Pierwsze dwa połączone procesy w oddychaniu komórkowym (transfer elektronów i pompowanie protonów) zachodzą za pośrednictwem mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów, czynnościowej struktury supramolekularnej zlokalizowanej w podwójnej warstwie lipidowej błony i złożonej z czterech kompleksów (kompleksy I-IV). U człowieka kompleks I, oksydoreduktaza NADH-ubichinon, która katalizuje utlenianie NADH uzyskanego poprzez utlenianie kwasów tłuszczowych, pirogronianu i aminokwasów, zawiera siedem podjednostek kodowanych przez mtDNA i 38 przez nDNA.<sup>58,135</sup> Kompleks II, oksydoreduktaza bursztynian-ubichinon, katalizujący utlenianie – powstałego w cyklu Krebsa FADH<sub>2</sub> oraz beta-oksydacji kwasów tłuszczowych i aminokwasów rozgałęzionych – składa się z czterech podjednostek (wszystkie kodowane są przez jądrowy DNA). Kompleks III, oksydoreduktaza ubichinon-cytochrom c, składa się z jednej jednostki (cytochrom b) kodowanej przez genom mitochondrialny i dziesięciu kodowanych przez genom jądrowy. Kompleks IV, oksydaza cytochromu c, składa się z 13 podjednostek, z których trzy kodowane są przez mtDNA (COX I-III), a dziesięć przez nDNA. Ponadto mitochondrialny łańcuch oddechowy (mETC) zawiera dwa małe, silnie hydrofobowe, ruchome nośniki elektronów: koenzym Q10 i cytochrom c, oba syntetyzowane na matrycy jądrowego DNA. Synteza ATP z ADP, druga podstawowa reakcja łańcucha oddechowego, jest katalizowana przez kompleks V lub syntazę ATP. Syntaza ATP składa się z dwóch kodowanych przez mtDNA podjednostek (ATP-azy 6 i 8) oraz 13 podjednostek kodowanych przez jądrowy DNA (rycina). Jak wcześniej wspomniano, elektrochemiczny gradient protonowy powstały w wyniku działania łańcucha oddechowego prowadzi do syntezy ATP z ADT i nieorganicznego fosforanu. Zatem, podstawowe procesy życiowe (czyli aktywacja tlenu i gromadzenie energii w procesie oddychania komórkowego) zachodzą w wewnętrznej błonie łańcucha oddechowego.<sup>10</sup>

Ponieważ łańcuch oddechowy jest strukturą wewnętrzną złożoną, do utrzymania jego integralności i pełnej aktywności konieczne są wielokierunkowe oddziaływania cząsteczkowe i biochemiczne. Poniższe kwestie podkreślają złożoność aparatu oddychania komórkowego:

(a) Łańcuch oddechowy jest jedyną strukturą w świecie zwierząt, której elementy znajdują się pod podwójną kontrolą genetyczną, genomu jądrowego i mitochondrialnego. Praktyczną konsekwencją genetyczną jest fakt, że schorzenia związane z nieprawidłowościami funkcjonowania łańcucha oddechowego u człowieka dziedziczone są za-

równy mendlowsko, jak i cytoplazmatycznie ze strony matki.<sup>32,135</sup>

- (b) Ekspresja genów obu genomów musi być ściśle regulowana i skorelowana ze zmiennymi wymaganiami energetycznymi komórki, co wskazuje na istnienie ścisłej komunikacji między obydwoma genomami w celu wytwarzania odpowiedniej ilości ATP. Łącznikami w tej międzygenomowej komunikacji są zarówno kodowane przez geny jądrowe białka, które wpływają na replikację, transkrypcję, translację oraz dynamikę mitochondriów, oraz sygnały metaboliczne wysyłane z mitochondrium, które informują genom jądrowy o zaburzeniach fizjologicznych parametrów oddychania komórkowego.<sup>85</sup> Stężenie tlenu jest ważnym czynnikiem regulującym odpowiedź jądra, która obejmuje aktywację czynnika indukowanego niedoborem tlenu, będącego głównym regulatorem zależnej od tlenu ekspresji genów.<sup>83,105</sup> Ponadto reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species, ROS) mogą regulować niektóre procesy związane z zaburzeniami procesów łańcucha oddechowego.<sup>12</sup>
- (c) OXPHOS nie jest systemem idealnym. Szacuje się, że około 0,2% tlenu zużywanego w trakcie oddychania komórkowego nie ulega pełnej redukcji do wody, lecz jest częściowo zredukowane do reaktywnych form tlenu (anionu ponadtlenkowego, O<sub>2</sub><sup>•-</sup> oraz nadtlenu wodoru, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), które mogą ulec konwersji do wysoce reaktywnego jonu hydroksylowego OH<sup>•</sup>.<sup>105</sup> Wspomniane produkty pośrednie, określane jako reaktywne formy tlenu, powstają przede wszystkim w dwóch elementach łańcucha oddechowego – dzięki aktywności dehydrogenazy NADH (kompleks I) i oksydoreduktazy ubichinon-koenzym Q (kompleks III) i są toksyczne dla komórki. W warunkach prawidłowych ROS ulegają wymiataniu przez enzymy mitochondrialne, manganową dysmutazę ponadtlenkową i peroksydazę glutationu (rycina).
- (d) Wreszcie, mitochondria odgrywają kluczową rolę w kontroli homeostazy metabolicznej. Zaburzenia pracy mitochondriów prowadzą do komórkowej kwasicy metabolicznej (głównie kwasicy mleczanowej), co w połączeniu z zaburzeniem właściwej syntezy ATP może być szkodliwe dla przetrwania komórki.<sup>105</sup>

## Klasyfikacja chorób mitochondrialnych

Mitochondria są ważnymi składowymi wszystkich komórek jądrazystych i (ze względu na obecność enzymów łańcucha oddechowego) głównym miejscem produkcji energii.<sup>113</sup> Ze względu na złożoność dziedziczenia genów kodujących enzymy łańcucha oddechowego oraz jego funkcję i regulację, prawidłowa OXPHOS wymaga całego zestawu czynnych białek. Mutacje genów w mtDNA i nDNA, kodujących różne podjednostki łańcucha oddechowego i ich czynniki regulacyjne, mogą prowadzić do powstania wielu chorób OXPHOS o niezwykle zróżnicowanym obrazie klinicznym.

W ostatnich latach powstało wiele prac przeglądowych poświęconych chorobom mitochondrialnym,<sup>32,113</sup> w związku z tym poniższe opracowanie koncentruje się na wieloukładowych schorzeniach mitochondrialnych (mitochondrial multisystem disorders, MSD), czyli chorobach przebiegających z występowaniem objawów zlokalizowanych zasadniczo lub wyłącznie poza układem nerwowym i mięśniowym. Stwierdzenie to należy przyjąć z pewną ostrożnością, ponieważ jakakolwiek mutacja dotycząca OXPHOS może: a) wywoływać zaburzenia ograniczone wyłącznie do danego narządu lub tkanki, b) powodować różnorodne objawy mieszane, wynikające z zajęcia różnych struktur układu nerwowego oraz mięśni szkieletowych, c) powodować dysfunkcję wielu układów, łącząc patologię układu nerwowo-mięśniowego i narządów niezwiązanych z układem nerwowym. Ponad 200 mutacji punktowych mtDNA i niezliczone delecje w tym genomie oraz setki mutacji w genach jądrowych prowadzą do zaburzeń OXPHOS. W artykule nie przedstawiono szczegółowej listy wszystkich wariantów fenotypowo-genotypowych, skoncentrowano się natomiast na najczęściej występujących zespołach wieloukładowych i ich najbardziej typowych genotypach. Aktualna i najdłuższa lista mutacji w mtDNA i nDNA znajduje się w bazie MITOMAP, obejmującej dane o mitochondrialnym genomie człowieka (<http://www.mitomap.org>).

Schorzenia mitochondrialne z ekspresją obejmującą wiele układów można sklasyfikować na podstawie następujących kryteriów genetycznych i funkcjonalnych:

- (a) mutacje w genach mtDNA,
- (b) mutacje w genach jądrowych kodujących podjednostki wchodzące w skład łańcucha oddechowego lub jego niebiałkowe składniki,
- (c) mutacje w genach jądrowych kodujących czynniki regulujące składanie łańcucha oddechowego oraz czynniki pomocnicze,
- (d) mutacje w genach jądrowych kodujących białka uczestniczące w utrzymaniu i ekspresji mtDNA,
- (e) mutacje w genach jądrowych kodujących białka mitochondrialne o funkcjach pośrednio związanych z OXPHOS.

## Mutacje w genach mtDNA

Mutacje w mtDNA cechuje znaczące zróżnicowanie fenotypowe, co odróżnia je od stosunkowo monomorficznej prezentacji chorób wywołanych mutacjami w genach jądrowych kodujących białka, dziedziczonymi mendlowsko. Ta zasada luźnej zależności między genotypem a fenotypem dotyczy mutacji niektórych genów jądrowych kodujących czynniki odpowiedzialne za utrzymanie i ekspresję mtDNA (patrz dalej).

W chorobach związanych z zaburzeniami mtDNA, luźna zależność między genotypem a fenotypem wynika z wielu czynników, w tym losowej segregacji mtDNA i tzw. efektu szyjki butelki, czyli zmniejszaniu liczby kopii mtDNA we wczesnych fazach embriogenezy<sup>26,113</sup> (patrz dalej). Również charakter mutacji i występowanie mechanizmów faworyzujących lub ograni-

czających utrzymywanie się w komórce heteroplazmatycznych mutacji patogennych, oraz względna zależność każdego układu od energii dostarczanej przez mitochondria, odgrywają ważną rolę w fenotypowej ekspresji tej grupy chorób.

### GENETYKA mtDNA I JEJ IMPLIKACJE KLINICZNE

Genetyka mtDNA różni się od genetyki nDNA następującymi, charakterystycznymi dla mtDNA cechami. Genom mitochondrialny jest przekazywany przez matkę i tylko matka przekazuje mtDNA zawarty w oocytach wszystkim swoim dzieciom, a jej córki prześlą swoje mtDNA kolejnemu pokoleniu.<sup>5,43</sup> Mitochondria są poliploidalne, w każdej komórce człowieka występują ich tysiące.<sup>113</sup> Zazwyczaj genotyp mitochondrialny danego osobnika złożony jest z pojedynczego typu mtDNA, stan ten określa się mianem homoplazmii. Jednak mtDNA łatwo mutuje, co prowadzi do heteroplazmii, w której w komórkach współwystępują genomy mtDNA o sekwencji prawidłowej i zmutowanej. Przy podziale komórkowym mitochondria i ich genomy ulegają przypadkowemu przemieszczeniu do komórek potomnych.<sup>113</sup> Zjawisko to, powszechne w czasie rozwoju i podziałów mitotycznych prowadzących do odnowy populacji komórek, jest warunkowane tym, że tylko ograniczona liczba cząsteczek mtDNA ulega losowemu transferowi do każdego oocytu w trakcie produkcji oocytów pierwotnych. W czasie dojrzewania oocytu dochodzi do gwałtownej replikacji wspomnianej puli mtDNA.<sup>26</sup> Zjawisko to odpowiada za losowe przesunięcie pomiędzy pokoleniami w obciążeniu mitochondrialnego DNA.<sup>113</sup> Ze względu na mitotyczną segregację mtDNA i poliploidię, efekt prognozuje jaki poziom obciążenia mutacjami w konkretnej tkance umożliwia utrzymanie odpowiedniej wydajności oddechowej komórek, a więc ekspresję zależnego od mtDNA fenotypu.<sup>135</sup> W tym kontekście choroby związane z mtDNA postrzegane są jako związane z „mutacjami podobnymi do mutacji recesywnych”, ponieważ obecność zmutowanych genomów mitochondrialnych nie oznacza bezwarunkowego wystąpienia patologicznego fenotypu.

Dorośli na ogół mają objawy miopatii, którym towarzyszą różne objawy ze strony OUN. U niektórych chorych, oprócz objawów ze strony mięśni i OUN, występują także objawy wielonarządowe, takie jak kardiomiopatia, endokrynopatie, zaburzenia czynności wątroby czy nerek. U dzieci z chorobami mitochondrialnymi najczęściej dochodzi do rozwoju ciężkiej encefalopatii, zespołu Leigh (Leigh's syndrome, LS) o wczesnym początku czy podostrej martwiczej encefalomiopatii.<sup>64</sup> Często spotyka się też kwasicę mleczanową, kardiomiopatię i niewydolność krążeniowo-oddechową, niewydolność wątroby, nefropatię oraz ciężką niedokrwistość.<sup>135</sup>

### CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA CHOROBY ZWIĄZANYCH Z MUTACJAMI W mtDNA U LUDZI

Szacuje się, że schorzenia mitochondrialne związane z dysfunkcją OXPHOS występują z częstością jednego przypadku na 5000 żywych urodzeń.<sup>105</sup> Niedawno w badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w Anglii, oszacowano względ-

ny udział patogennych mutacji w mtDNA w tych zaburzeniach na co najmniej 9,2 na 100 000 osób, co czyni te choroby najczęstszymi wśród chorób nerwowo-mięśniowych.<sup>100</sup> Najczęstszą mutacją w przytoczonym badaniu była tranzycja A3243G w tRNA<sup>Leu</sup> (3,65 przypadku na 100 000), następnie łącznie trzy główne substytucje nukleotydów (w pozycjach 11 778, 3460 i 14 484), związane z dziedziczną neuropatią Lebera (Leber's hereditary optic neuropathy, LHON) (3,13/100 000). Trzecia pod względem częstości występowania była pojedyncza delecja/duplikacja (1,17/100 000). Kwestia częstości występowania mutacji mitochondrialnych podniesiona została także w badaniu prospektywnym, gdzie analizowano częstości występowania dziesięciu mitochondrialnych mutacji punktowych w około 3000 próbkach krwi pępowinowej pobranych od kolejnych żywych noworodków.<sup>34</sup> Nieoczekiwanie 0,54% noworodków okazało się nosicielami jednej mutacji mtDNA, co sugeruje, że co najmniej 1 na 200 zdrowych osobników jest nosicielem patogennej mutacji mtDNA, która może potencjalnie prowadzić do wystąpienia choroby. Także we wspomnianym badaniu tranzycja A3243G w tRNA<sup>Leu</sup> była najczęstszą mutacją.<sup>34</sup> Pod względem klinicznym pamiętać jednak należy, że w komórkach krwi pępowinowej procent populacji cząsteczek mtDNA z mutacją A3243G wyniósł około 30% całej populacji mtDNA, a więc był mniejszy od progu 70-80% wymaganego do wystąpienia objawów klinicznych.<sup>32</sup>

## POJEDYNCZE DELECJE LUB DUPLIKACJE

Pojedyncze częściowe delekcje lub częściowe duplikacje są jednymi z najczęstszych mutacji mtDNA. Ulegające reorganizacji cząsteczki mtDNA, w których brakuje fragmentu genomu, wykrywa się jako niezależne warianty mtDNA (pojedyncza delecja w mtDNA) lub towarzyszące cząsteczkom mtDNA o prawidłowej długości w stosunku 1:1, w wyniku częściowej duplikacji mtDNA.<sup>135</sup> Ze wspomnianymi mutacjami związane są trzy główne fenotypy chorobowe: postępująca oftalmoplegia zewnętrzna (progressive external ophthalmoplegia, PEO) oraz dwie typowe MSD, zespół Kearnsa-Sayre'a (KSS)<sup>131</sup> i zespół Pearsona<sup>91</sup> (tab. 1).

PEO jest chorobą dotyczącą mięśni szkieletowych, w której może też dojść do rozwoju kardiomiopatii i zaćmy.<sup>135</sup>

KSS jest – na ogół – chorobą występującą sporadycznie, której objawy pojawiają się przed 20 r.ż. Oprócz barwnikowego zwyrodnienia siatkówki, zespołu mózdkowego, głuchoty i PEO, u chorych stwierdza się blok przedsionkowo-komorowy, cukrzycę i niski wzrost. W biopsji mięśni pacjentów z tym zespołem stwierdza się charakterystyczne czerwone (w barwieniu trichromem Gomoriego – przyp. red.) włókna (włókna szmatowate).<sup>75</sup> W kardiomiopatii w KSS dochodzi przede wszystkim do zaburzeń przewodzenia, początkowo pod postacią bloku przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa, który postępuje do bloku przedsionkowo-komorowego lub do bloku całkowitego, nawet jeśli choremu wszczepi się rozrusznik serca w ramach profilaktyki pierwotnej.<sup>89</sup> U nastolatków i dorosłych z KSS często dochodzi do zaburzeń funkcji trzustki i rozwoju cukrzycy.<sup>84</sup> W rzadkich przypadkach KSS mogą wystąpić objawy nietypowe, takie jak kwasica cewkowa i tężyczka, opisywane u 5-letniego dziecka, u którego doszło później do rozwoju klasycznego postępującego KSS. W nerkach pacjenta wykazano delecję fragmentu 7,5 kB mtDNA, co potwierdziło wieloukładową cytopatię mitochondrialną.<sup>37</sup>

Podobne pojedyncze delekcje/duplikacje dużych fragmentów mtDNA mogą prowadzić do wystąpienia zespołu Pearsona, obejmującego szpik kostny i trzustkę. W tej rzadkiej sporadycznej chorobie wczesnodziecięcej dochodzi do rozwoju zagrażającej życiu niedokrwistości syderoblastycznej i pancytopenii, ciężkiej niewydolności wydzielniczej trzustki, która prowadzi do zespołu złego wchłaniania. U niektórych chorych w późniejszych etapach choroby dochodzi do niewydolności wątroby.<sup>63,91</sup> Opisano też związek między zespołem Pearsona a chorobą nerek w tubulopatii De Tonięgo-Debręgo-Fanconiego.<sup>77</sup> Niemowlęta z zespołem Pearsona, które dożywają dzieciństwa i wieku młodzieńczego mogą rozwijać kliniczne cechy KSS.<sup>104</sup>

W rzadkich przypadkach reorganizacje mtDNA przekazywane są w linii matczynej, jak np. u matek z KSS, które przekazują delekcje w mtDNA dzieciom, u których następnie dochodzi do rozwoju zespołu Pearsona<sup>16</sup> lub rzadszych

TABELA 1. WIELOUKŁADOWE FENOTYPY ZWIĄZANE Z DUŻYMI REARANŻACJAMI mtDNA

Pojedyncze delekcje/duplikacje (najczęściej sporadyczne)	Fenotyp neurologiczny	Fenotyp układowy	Pozycja piśmiennictwa
PEO	PEO, miopatia	Kardiomiopatia	135
Zespół Kearnsa-Sayre'a	Neuropatia, ataksja, barwnikowe zwyrodnienie siatkówki, wysokie stężenia białka w CSF	Kardiomiopatia, blok przewodzenia, niski wzrost, cukrzyca, nefropatia	37, 75, 96, 131
Zespół Pearsona	Brak	Niedokrwistość syderoblastyczna, pancytopenia, niewydolność wydzielnicza trzustki, zaburzenia wchłaniania, nefropatia, zaburzenia czynności wątroby	77, 91
Inne fenotypy	Głuchota, ataksja	Tubulopatia cukrzycowa	11, 16, 92

Nie przedstawiono reorganizacji mtDNA występujących z mniejszą częstością oraz tych bez MSD. Na podstawie: MITOMAP: A human mitochondrial genome database: <http://www.mitomap.org>

fenotypów chorobowych, takich jak dziedziczone od matki zespół cukrzyca-głuchota czuciowo-nerwowa (odbiorcza)<sup>11</sup> czy zespół ataksja mózdkowa, cukrzyca i tubulopatia nerkowa.<sup>92</sup>

Jeśli chodzi o mechanizmy powstawania pojedynczej delecji w komórkach somatycznych w sporadycznych postaciach tych chorób, przypuszcza się, że są one indukowane w większości przez błędy replikacji w tzw. gorących miejscach mutacyjnych (hot spots), niewiele więc można zrobić, by zapobiec ich powstawaniu.<sup>101</sup> Niedawno zasugerowano, że do rearanżacji mtDNA dochodzi wskutek zaburzeń naprawy mtDNA. Poparciem tej teorii jest obserwacja, że ekspansja klonalna stwierdzana w tkankach osób z tymi zaburzeniami, wydaje się przebiegać równolegle ze wzrostem oksydacyjnego uszkodzenia mtDNA.<sup>62</sup>

### MUTACJE W mtDNA: MUTACJE PUNKTOWE

Mutacje punktowe mtDNA prowadzące do powstania chorób u ludzi na ogół dziedziczone są od matki i występują jako mutacje homo- lub heteroplazmatyczne (tab. 2). W przeciwieństwie do większości mutacji heteroplazmatycznych kliniczny obraz mutacji homoplazmatycznych na ogół jest stereotypowy i ograniczony raczej do jednej tkanki, np. nerwu wzrokowego w LHON<sup>125</sup> (patrz dalej). Z kolei punktowe mutacje heteroplazmatyczne mtDNA najczęściej wiążą się ze złożonymi fenotypami, w tym MSD, a ich nasilenie zależy od liczby mutacji.<sup>113</sup>

### GENY tRNA I rRNA UCZESTNICZĄCE W SYNTEZIE BIAŁEK

Opisano ponad 200 mutacji punktowych mtDNA,<sup>32</sup> ale mutacji występujących w mtDNA człowieka z względnie dużą częstością jest niewiele (patrz dalej). Zaliczyć do nich możemy tranzycje A3243G, A8344G i A11778G oraz transwersje T8993G, prowadzące do rozwoju odpowiednio zespołu

MELAS (mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis and stroke-like episodes – zespół: miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, incydenty podobne do udarów), MERRF (myoclonus epilepsy and ragged-red fibers – padaczka miokloniczna z obecnością włókien szmatowatych), LHON i NARP (neurogenic myopathy, ataxia, retinitis pigmentosa – neurogenna miopatia z ataksją i zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki). Heteroplazmatyczne mutacje punktowe w genach tRNA prowadzą do zmniejszenia liczby prawidłowych cząsteczek tRNA, co może zaburzać syntezę białek mitochondrium w różnych tkankach i narządach. Ze względu na zróżnicowanie kliniczne towarzyszące heteroplazmatycznym mutacjom punktowym mtDNA trudno jest ustalić zależność między określoną mutacją a danym obrazem klinicznym. Ogólnie mutacje punktowe w mtDNA prowadzą do zespołów, w których dochodzi do rozwoju encefalopatii i zaburzeń nerwowo-mięśniowych, którym w niektórych przypadkach mogą towarzyszyć objawy ze strony innych układów, najczęściej kardiomiopatia, następnie cukrzyca, nefropatia i zaburzenia czynności wątroby (pojedynczo lub w połączeniu z innymi zaburzeniami).

Heteroplazmatyczna tranzycja A3243G w tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> jest najczęstszą mutacją w mtDNA, związaną z różnorodnym obrazem klinicznym. Mutacja ta prowadzi do rozwoju MELAS – złożonego zespołu, charakteryzującego się występowaniem epizodów przypominających udar (będących wynikiem licznych zmian ogniskowych w mózgu), a także napadów padaczkowych, migreny, ataksji, głuchoty, zaniku nerwu wzrokowego oraz kwasicy mleczanowej.<sup>44</sup> Pełnoobjawowy zespół MELAS może obejmować również cukrzycę, rzekomą niedrożność jelit oraz kardiomiopatię, które to objawy mogą poszerzać obraz kliniczny konkretnych przypadków.<sup>47,52</sup> Fenotyp MELAS może też być związany z innymi mutacjami w mtDNA, z których drugą najczęstszą jest tranzycja tRNA<sup>Leu</sup> T3271C.<sup>113</sup>

TABELA 2. WIELOUKŁADOWE FENOTYPY ZWIĄZANE Z HETEROPLAZMATYCZNYMI I HOMOPLAZMATYCZNYMI MUTACJAMI PUNKTOWYMI MTDNA

Dziedziczone od matki	Fenotyp neurologiczny	Fenotyp układowy	Pozycja piśmiennictwa
3243 tRNA <sup>Leu(UUR)</sup>	MELAS, zespoły podobne do MELAS	Kardiomiopatia Cukrzyca Nefropatia Zespół żołądkowo-jelitowy	8, 44, 47, 52 1, 70, 128 46, 78 17
3243 tRNA <sup>Leu(UUR)</sup>	Głuchota	Cukrzyca	121
3260 tRNA <sup>Leu(UUR)</sup>	Miopatia	Kardiomiopatia	109, 133
(Homoplazmatyczna) tRNA <sup>Ile</sup>	Brak	Kardiomiopatia	23, 96, 112
8344 tRNA <sup>Lys</sup>	MERRF, zespoły podobne do MERRF	Cukrzyca	102, 126, 128
	Brak	Symetryczna lipomatoza	41
tRNA <sup>Lys</sup> , tRNA <sup>Trp</sup>	Encefalopatia	Zespół żołądkowo-jelitowy	69, 123
tRNA <sup>Leu(CUN)</sup>	Brak	Kardiomiopatia rozstrzeniowa	45
Cytochrom <i>b</i>	Encefalopatia	Kardiomiopatia	118
(Homoplazmatyczna) ATP8	Neuropatia	Kardiomiopatia przerostowa	59
16 kDa rRNA	Zespół podobny do MELAS	Cukrzyca, nadczynność tarczycy, kardiomiopatia	55

Nie przedstawiono rearanżacji mtDNA występujących z mniejszą częstością oraz tych bez MSD. Na podstawie: MITOMAP: A human mitochondrial genome database. <http://www.mitomap.org>

Jak wspomniano powyżej, kliniczna manifestacja tranżycji A3243G nie ogranicza się do pełnoobjawowego MELAS. Mutacja ta może powodować cukrzycę, zaburzenia czynności wątroby, nefropatię lub manifestować się objawami ze strony przewodu pokarmowego i współwystępowaniem różnych objawów ze strony OUN i mięśni (patrz dalej).

Kardiomiopatia przerostowa jest częstym objawem i występuje u 20-30% pacjentów z pełnoobjawowym MELAS.<sup>8,96</sup> Rzadsza mutacja punktowa w tRNA<sup>Leu</sup>, tranżycja A3260G, także objawia się chorobą serca, np. w rodzinach z dziedzicznym od matki zespołem miopatia-kardiomiopatia.<sup>109,133</sup> Związany z nią fenotyp charakteryzuje się osłabieniem mięśni, upośledzeniem tolerancji wysiłku oraz zmniejszeniem frakcji wyrzutowej serca. U pacjentów z najcięższą postacią choroby ciężkiej kardiomiopatii przerostowej towarzyszy zespół Wolfa-Parkinsona-White'a.<sup>8,133</sup> Inną mutację punktową w tym samym genie tRNA<sup>Leu</sup>, tranżycję C3303T, wykryto u niemowląt z letalnym zespołem miopatia-kardiomiopatia.<sup>103</sup>

Kardiomiopatię przerostową, charakteryzującą się typowym fenotypem klinicznym bez zajęcia OUN czy mięśni szkieletowych, po raz pierwszy powiązano z występowaniem tranżycji A4300G w tRNA<sup>Ile</sup>.<sup>23,96</sup> W kolejnych badaniach wykazano, że monomorficzna ekspresja substytucji A4300G jest wynikiem homoplazmatycznej mutacji tRNA<sup>Ile</sup> w tkance mięśnia sercowego, która prowadzi do ciężkiego niedoboru enzymów łańcucha oddechowego, przy prawidłowym obrazie mięśni szkieletowych w badaniach histochemicznych i biochemicznych.<sup>112</sup> Patogenną rolę wspomnianej mutacji potwierdzono, izolując RNA z tkanki mięśnia sercowego członków rodziny ryzyka z wykorzystaniem analizy typu northern blot, wykazując bardzo małe, ustalone ilości dojrzałego mitochondrialnego tRNA<sup>Ile</sup>. Odkrycia te podkreślają udział homoplazmatycznej substytucji w genie mitochondrialnego tRNA w rozwoju choroby serca i są ważne w badaniach przesiewowych w kierunku kardiomiopatii.<sup>112</sup> Rzadsze mutacje punktowe, w tym tranżycja A4295G w tRNA<sup>Ile</sup>,<sup>74</sup> mutacje w tRNA<sup>Gly</sup>,<sup>73</sup> oraz w tRNA<sup>Leu(CUN)</sup> mogą manifestować się klinicznie postępującą kardiomiopatią rozrzeniową,<sup>45</sup> (tab. 2).

Kilka mutacji punktowych mtDNA prowadzi do rozwoju cukrzycy, najczęstszej choroby metabolicznej człowieka. Najwięcej argumentów przemawia za związkiem z rozwojem cukrzycy tranżycji A3243G w genie tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>. Cukrzycę rzeczywiście często stwierdza się u chorych będących nosicielami tej mutacji. Na ogół stanowi ona jeden z elementów zespołu chorobowego, zwłaszcza w połączeniu z głuchotą<sup>121</sup> lub jako element złożonej choroby wieloukładowej charakteryzującej się kardiomiopatią przerostową, cukrzycą, niewydolnością nerek i głuchotą typu odbiorczego.<sup>70</sup> Ogólnie rzecz biorąc, związek między mutacją A3243G a występowaniem cukrzycy jest dobrze udokumentowany. Szacuje się, że w niektórych populacjach mutacja ta może odpowiadać nawet za 1% wszystkich odmian cukrzycy.<sup>1</sup> W niedawno opublikowanej pracy poświęconej cukrzycy mitochondrialnej stwierdzono ją u 31 z 81 nosicieli tranżycji A3243G, ale tylko u 3 z 29 chorych z tranżycją A8344G związaną z MERRF (patrz

dalej). W tej samej pracy opisano inne rzadkie mutacje, które prowadziły w badanej grupie do rozwoju cukrzycy w 100% przypadków, jednak ogólnie rzecz biorąc odpowiadają one za niewielką część wszystkich przypadków cukrzycy mitochondrialnej.<sup>128</sup> Inne mutacje punktowe, prowadzące do rozwoju zespołów, w których cukrzyca jest jednym z elementów, obejmują m.in. mutacje w tRNA<sup>Leu</sup> (odpowiedzialne za rozwój zespołu encefalopatii, miopatii i cukrzycy<sup>48,49</sup>) i mutacje tRNA<sup>Lys</sup>.<sup>60</sup> Choć cukrzycę mitochondrialną należy zawsze brać pod uwagę u chorych, u których cukrzyca współistnieje z miopatią, głuchotą, ataksją mózdkową czy innymi objawami neurologicznymi, udział mtDNA w rozwoju cukrzycy prawdopodobnie został przeszacowany.<sup>1,66</sup> Można zatem powiedzieć, że zaburzenia mtDNA są związane z cukrzycą, ale osoby z tymi mutacjami stanowią niewielki odsetek wszystkich chorych na cukrzycę.<sup>113</sup>

Nefropatia jest ważnym przejawem zaburzeń OXPHOS (patrz rozdział poświęcony mutacjom jądrowym), ale rzadko jest wynikiem mutacji punktowych mtDNA, choć zaburzenia funkcji nerek często stwierdza się u chorych z tranżycją A3243G. Fenotyp jest zbliżony do MSD i obejmuje współwystępowanie ogniskowego i segmentowego stwardnienia kłębków nerkowych, głuchoty, cukrzycy i encefalopatii.<sup>46</sup> Proksymalna tubulopatia występuje często, prowadząc do zespołu De Tonięgo-Debręgo-Fanconiego.<sup>78</sup> W patogenezie tej postaci tubulopatii kluczową rolę odgrywają zaburzenia aktywności ATP związanego z nerkową pompą ATP-azy sodowo-potasowej. Biopsja nerek w nefropatii mitochondrialnej wykazuje nieswoiste zaburzenia nabłonka kanalików (poszerzenie, niedrożność wywołana wałeczkami nerkowymi lub zanik). Często obserwuje się olbrzymie mitochondria. Jak wspomniano, zawsze występują objawy pozanerkowe, w tym miopatia, objawy ze strony układu nerwowego, cukrzyca lub choroby serca.<sup>78</sup> Inne, rzadsze mutacje punktowe w mtDNA prowadzące do nefropatii to mutacje w tRNA<sup>Tyr</sup> związane z występowaniem ogniskowego kłębuszkowego zapalenia nerek<sup>99</sup> i w tRNA<sup>Phe</sup> u chorych ze śródmiąższowym zapaleniem kanalików nerkowych.<sup>116</sup>

W rzadkich przypadkach mutacja A3243G może też prowadzić do objawów ze strony przewodu pokarmowego, takich jak dysfagia, nawracające wymioty, przewlekła biegunka i rzekoma niedrożność jelit.<sup>17</sup> Przy takim zróżnicowaniu fenotypowym mutacja A3243G najczęściej prowadzi do rozwoju MELAS lub złożonych zespołów przypominających MELAS z kardiomiopatią i cukrzycą bądź MSD innych niż MELAS z cukrzycą i głuchotą, cukrzycą i miopatią oraz kardiomiopatią i nefropatią.

Padaczka miokloniczna z obecnością włókien szmatowatych (myoclonic epilepsy with ragged-red fibers, MERRF) jest dziedziczną od matki chorobą nerwowo-mięśniową, spowodowaną tranżycją A→G w pozycji 8344 w genie tRNA<sup>Lys</sup>.<sup>102,126</sup> Obraz kliniczny MERRF charakteryzuje się miokloniami, padaczką, osłabieniem mięśni oraz ich zanikiem, obecnością włókien szmatowatych w biopsji mięśnia, ataksją mózdkową, głuchotą i ośpieniem. Oprócz objawów neurologicznych u niektórych pacjentów stwierdza się: kardiomiopatię, blok

przedsionkowo-komorowy, pancytopenię, a najczęstszym objawem nieneurologicznym jest symetryczna lipomatoza, szczególnie tułowia. W rzadkich przypadkach mutacja ta może być przyczyną rodzinnej symetrycznej lipomatozy bez objawów zespołu MERRF.<sup>41</sup> Z innych opisanych mutacji tRNA<sup>Lys</sup> tranzycja A8363G może prowadzić do kardiomiopatii i utraty słuchu, ale bez objawów MERRF.<sup>95</sup>

Zespół nerwowo-żołądkowo-jelitowy jest wynikiem mutacji w genie dla fosforylasy tymidynowej (TP), prowadzącej do zespołu MNGIE<sup>80</sup> (patrz dalej). Występuje też u osób będących nosicielami mutacji A3243G.<sup>17</sup> Ponadto rzadkie mutacje punktowe w tRNA<sup>Trp</sup> i tRNA<sup>Lys</sup> wykryto także u niemowląt z wymiotami, biegunką i niedrożnością przewodu pokarmowego lub zaburzeniami motoryki jelit oraz upośledzeniem rozwoju, oftalmoplegią, głuchotą i encefalopatią.<sup>69,123</sup>

Homoplazmatyczne mutacje punktowe w genie mtDNA kodującym 12 kDa mitochondrialną podjednostkę rRNA prowadzą do związanej z antybiotykami i/lub izolowanej utraty słuchu.<sup>56</sup> Substytucję A1555G w genie 12S rRNA w miejscu powiązanym z aktywnością aminoglikozydową po raz pierwszy opisano w czterech rodzinach będących nosicielami mutacji mitochondrialnego 12S rRNA prowadzącej do choroby i indukowanej antybiotykami ototoksyczności.<sup>86</sup> Odkrycie to potwierdzono w kolejnych badaniach.<sup>36</sup> Z kolei mutacje w genie 16 kDa rRNA mogą prowadzić do wystąpienia charakterystycznego fenotypu wieloukładowego w postaci zespołu MELAS z cukrzycą, nadczynnością tarczycy i kardiomiopatią.<sup>55</sup>

## GENY KODUJĄCE BIAŁKA STRUKTURALNE

Mutacje punktowe w genach mtDNA kodujących 13 białek strukturalnych łańcucha oddechowego opisywano u niemowląt z postępującą encefalopatią i kwasicą mleczanową. Mutacje w każdej z siedmiu kodowanych przez mtDNA podjednostek kompleksu I powiązано z LHON, LS i podobną do LS encefalopatią.<sup>67,135</sup> Mutacje cytochromu *b*, jedynej kodowanej w mtDNA podjednostce kompleksu III, to często mutacje somatyczne, które prowadzą do zespołu przebiegającego z upośledzeniem tolerancji wysiłku, miopatią i mioglobulinurią.<sup>4</sup> Natomiast dziedziczone od matki mutacje punktowe we wspomnianym genie prowadzą do rozwoju kardiomiopatii przerostowej<sup>118</sup> lub zaburzeń wieloukładowych, w których (oprócz znacznego upośledzenia tolerancji wysiłku) dochodzi do głuchoty, opóźnienia rozwoju umysłowego, zaćmy, barwnikowego zwyrodnienia siatkówki, opóźnienia wzrostu i padaczki.<sup>129</sup> Mutacje w trzech genach mtDNA kodujących podjednostki kompleksu IV prowadzą głównie do zaburzeń ze strony układu nerwowego, ale u niektórych niemowląt z encefalopatią może też dojść do rozwoju kardiomiopatii przerostowej.<sup>8</sup> Rzadkie mutacje heteroplazmatyczne w podjednostce I COX odpowiadają za nietypowy fenotyp nabytej niedokrwiistości syderoblastycznej.<sup>42</sup> Mutacje w pozycji nukleotydowej 8993 w kodowanej w mtDNA podjednostce ATP6 kompleksu V prowadzą do rozwoju barwnikowego zwyrodnienia siatkówki z neuropatią i ataksją lub dziedziczonego

od matki zespołu Leigh.<sup>111</sup> Niedawno opisano przypadek pacjenta z kardiomiopatią przerostową i neuropatią oraz pierwszą patogenną (homoplazmatyczną) mutacją punktową ATP8, drugiego genu kodującego białko kompleksu V występującego w mtDNA.<sup>59</sup>

## MECHANIZMY KORELACJI GENOTYPOWO-FENOTYPOWEJ MUTACJI mtDNA

Jak wspomniano wcześniej, luźna zależność między genotypem a fenotypem towarzyszącym mutacjom punktowym w mtDNA jest równie częsta, co trudna do wytłumaczenia, jakkolwiek wiadomo, że wspomniane mutacje prowadzą przede wszystkim do rozwoju chorób nerwowo-mięśniowych (dotyczących pomiotycznych komórek OUN, mięśni szkieletowych i serca). Niemniej jednak, ponieważ na ogół segregacja mitotyczna mutacji jest zdarzeniem losowym, ze statystycznego punktu widzenia, możliwe jest, podczas embriogenezy i rozwoju, pojawienie się mutacji w każdym narządzie. Musi zatem istnieć mechanizm tłumaczący: 1) nieliniowe skutki mitotycznej segregacji puli mutacji w mtDNA tkanek (innymi słowy, dlaczego tylko w ograniczonej liczbie wybranych tkanek i narządów pojawia się fenotyp chorobowy 2) ograniczoną liczbę mutacji prowadzącą do wystąpienia klinicznie jawnych cytopatii mitochondrialnych u człowieka.

Nieco światła na te zagadnienia rzuciła najnowsza praca poświęcona najczęstszej mutacji punktovej w mtDNA – tranzycji A3243G. Proporcjonalny udział kopii mtDNA z tą mutacją zmniejsza się wykładniczo we krwi z wiekiem, co zgodne jest z występowaniem procesu selekcji zachodzącego na poziomie komórek macierzystych krwi i tłumaczy, dlaczego liczba mutacji mtDNA wykrywanych w komórkach krwi jest niemal zawsze mniejsza niż w tkankach nieulegających podziałom, takich jak mięśnie szkieletowe.<sup>88</sup> Warto tu wspomnieć jednak, że choć badanie opisuje mechanizmy leżące u podstaw utraty mutacji patologicznych w jednym typie tkanki, nie tłumaczy ono biologicznych podstaw losowej ekspresji fenotypowej tej mutacji.

Inną zagadką związaną z patologią mutacji punktowych w mtDNA jest to, że względna częstość chorób związanych z zaburzeniami w mtDNA jest duża (patrz powyżej). Zaledwie kilka mutacji w mtDNA odpowiada jednak za większość przypadków rodzinnych. Jeśli mutacje występują w mtDNA losowo, to występowanie niewielkiej liczby mutacji w mtDNA prowadzących do wystąpienia najcięższych objawów u krewnych ze strony matki, wymaga mechanistycznego wyjaśnienia. Idąc tym śladem, Wallace i wsp. wykazali niedawno, wprowadzając jedną ciężką i jedną łagodną mutację punktową mtDNA do komórek linii zarodkowej samic myszy, że mutacja, która mogłaby prowadzić do ciężkich zaburzeń, jest selektywnie eliminowana podczas oogenezy. Tymczasem mutacja prowadząca do łagodniejszych zaburzeń utrzymywała się przez wiele podziałów, a u potomstwa ostatecznie dochodziło do rozwoju choroby mitochondrialnej.<sup>38</sup> Autorzy sugerują, że ciężkie mutacje w mtDNA mogą być selektywnie eliminowane z linii zarodkowej żeńskiej, co ogranicza ich wpływ na zdrowie populacji.<sup>38</sup>



## Mutacje w genach jądrowych kodujących podjednostki lub niebiałkowe składniki łańcucha oddechowego

W ostatnich latach prowadzone są wnikliwe badania kompleksu I, największego i najbardziej złożonego kompleksu enzymatycznego OXPHOS. Poczyniono znaczne postępy w poznaniu jego struktury, składu, procesów składania oraz patologii.<sup>58</sup> Wiadomo obecnie, że izolowane niedobory kodowanych w jądrze strukturalnych podjednostek kompleksu I (reduktazy NADH-ubichinon) są najczęstszą łączną przyczyną zaburzeń OXPHOS u ludzi. U niemowląt i dorosłych w 10 z 38 jądrowych podjednostek kompleksu I wykryto związane z chorobą mutacje.<sup>39,58</sup>

Wspomniane mutacje manifestują się postępującymi objawami ze strony OUN o wczesnym początku, przebiegającymi z encefalopatią i kwasicą mleczanową, zespołem Leigh lub pod postacią postępującej encefalopatii. Recesywne mutacje punktowe w genach dwóch podjednostek kompleksu I, NDUFS2 i NDUFV2, prowadzą do rozwoju kardiomiopatii noworodków z kwasicą mleczanową oraz postępującej kardiomiopatii przerostowej o wczesnym początku, której towarzyszą takie objawy neurologiczne, jak hipotonia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, mikrocefalia i zaćma (tab. S1).<sup>15,65</sup>

Kompleks II, czyli reduktaza bursztynian-cytochrom c, jest zależnym od FAD enzymem OXPHOS i cyklu Krebsa. Mutacje w SDHA, największej podjednostce kompleksu II, są rzadką przyczyną zespołu Leigh lub choroby neurodegeneracyjnej o późnym początku.<sup>21</sup> Najciekawszym odkryciem dotyczącym zaburzeń w kompleksie II jest jednak ich związek z dziedzicznymi nerwiakami przyzwojowymi.<sup>13</sup> W 10-15% przypadków te na ogół łagodne neuroektodermalne guzy dziedziczone są autosomalnie dominująco, z niepełną penetracją. Dalsze badania wykazały ponadto, że obecność mutacji SDHB zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju guza chromochłonnego i rodzinnej postaci nerwiaków przyzwojowych,<sup>9</sup> a mutacje w SDHC i SDHD prowadzą do rozwoju nerwiaków przyzwojowych dziedziczonych w sposób dominujący. Podsumowując, mutacje SDHB, SDHC i SDHD odpowiadają za większość rodzinnych przypadków nerwiaków przyzwojowych oraz za istotny odsetek guzów występujących sporadycznie, w tym guza chromochłonnego.<sup>14</sup>

U niemowlęcia z zespołem metabolicznym, napadami hipoglikemii i kwasicą mleczanową oraz ciężkim opóźnieniem rozwoju psychoruchowego i objawami pozapiramidowymi wykryto homozygotyczną delecję 4 par nukleotydów w genie kodującym jedno z białek jądrowych (kompleks III, podjednostka VII białka wiążącego ubichinon, UQCRB).<sup>50</sup>

Mutacje w trzech kodowanych przez mtDNA genach kompleksu IV (COX) prowadzą do wystąpienia zaburzeń OUN (patrz powyżej). Dopiero niedawno opisano mutacje w kodowanych przez nDNA podjednostkach COX u niemowlęcia z ciężką encefalopatią, będącego nosicielem recesywnej mutacji w podjednostce COX6B1 (tab. 1).<sup>72</sup>

### MUTACJE W GENACH UCZESTNICZĄCYCH W BIOSYNTYZIE KOENZYMU Q<sub>10</sub>

Koenzym Q<sub>10</sub> jest ruchomym lipofilnym składnikiem łańcucha oddechowego ulokowanym między szlakami oksydacji NADH i FADH<sub>2</sub>.

Pierwotny niedobór koenzymu Q<sub>10</sub> jest heterogennym zjawiskiem, które może być związane z co najmniej czterema fenotypami:<sup>32</sup> 1) encefalomiopatią z mioglobinurią i RRF, 2) zespołem Leigh z ataksją i głuchotą, 3) ataksją mózdkową oraz 4) ciężką chorobą wieloukładową niemowląt z encefalopatią i zajęciem narządów trzewnych.<sup>93</sup> Obraz kliniczny ostatniej z tych chorób u niemowląt obejmuje ciężkie zaburzenia neurologiczne z ataksją, drgawkami, niedowładami typu piramidowego lub zespołem Leigh oraz ciężką nefropatią z zespołem nerczycowym i tubulopatią, wymagającą przeszczepienia nerki. U niektórych dzieci dodatkowo stwierdza się ciężkie zaburzenia czynności wątroby i trzustki.<sup>93</sup> Ta wieloukładowa choroba jest wynikiem mutacji w genie dla 2,4-dihydroksy-5-poliprenylobenzoeso-metylotransferazy, prowadzącej do defektu w aktywności enzymów biosyntezy Q<sub>10</sub>.<sup>87</sup> Wczesne rozpoznanie tych chorób jest niezwykle ważne, ponieważ podanie koenzymu Q<sub>10</sub> może zapobiec tym zagrożającym życiu zaburzeniom.

### ZESPÓŁ BARTHA

Ścisłe rzecz biorąc zespół Bartha nie jest wynikiem niedoboru białek strukturalnych lub czynników łańcucha oddechowego, wiąże się raczej z nieprawidłowościami w ważnej cząsteczce fosfolipidowej, kardiolipinie, która występuje w błonie wewnętrznej mitochondriów, gdzie odgrywa rolę w modulowaniu aktywności wielu kompleksów łańcucha oddechowego, w tym kompleksów I i IV.<sup>117</sup> Produkt genu zmutowanego w zespole Bartha, określanego mianem tafazyny (TAZ),<sup>18</sup> jest homologiem fosfolipidowych acylotransferaz i powoduje zaburzenia metabolizmu kardiolipiny, które manifestują się sprzężoną z chromosomem X miopatią mitochondrialną, postępującą kardiomiopatią przerostową lub rozstrzeniową z nadmiernym beczkowaniem lewej komory, neutropenią, niskim wzrostem oraz acydurią 3-metyloglutakonową. Przyczyną zgonu najczęściej jest niewydolność serca (tab. 1).

## Mutacje w genach jądrowych kodujących czynniki pomocnicze i uczestniczące w składaniu w łańcuchu oddechowym

Mutacje w genach kodujących białka pomocnicze i uczestniczące w składaniu podkompleksów łańcucha oddechowego prowadzą do wieloukładowych zaburzeń (tab. 2).

Mutacje w czynnikach składających kompleks I występują rzadko i najczęściej prowadzą do postępującej encefalopatii, głównie w postaci zespołu Leigh z zajęciem OUN i ukła-

du mięśniowo-nerwowego.<sup>39</sup> Mutacje w mitochondrialnym czynnikiem składającym NDUFAF1 prowadzą jednak do MSD charakteryzującej się ciężką kardiomiopatią i encefalopatią.<sup>33</sup>

BCS1L, białko błony wewnętrznej mitochondriów, jest białkiem szoku cieplnego koniecznym do złożenia kompleksu III łańcucha oddechowego. Kilka różnych mutacji w genie dla BCS1L dziedziczonych autosomalnie recesywnie wykryto u chorych z szerokim spektrum fenotypów wieloukładowych, od niedoboru kompleksu III u niemowląt, manifestującego się proksymalną tubulopatią, niewydolnością wątroby i encefalopatią,<sup>27</sup> po zespół GRACILE – ciężkiego zaburzenia, w przebiegu którego dochodzi do wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu, aminoacydurii, zastoju żółci, gromadzenia żelaza, kwasicy mleczanowej i wczesnego zgonu.<sup>124</sup> Niedawno mutacje w BCS1L wykryto u chorych z zespołem Bjornstranda, charakteryzującym się głuchotą i zaburzeniem w formowaniu włosów (łac. *pili torti*).<sup>51</sup>

Wiele zaburzeń w jądrowych genach kodujących COX jest wynikiem mutacji w genach czynników składania enzymu, w tym w *SURF1*, *SCO1*, *SCO2*, *COX10* i *COX15*. Mutacje w genie *SURF1*, hydrofobowego białka błony wewnętrznej mitochondriów, są najczęstszą przyczyną zespołu Leigh z niedoborem COX.<sup>114</sup> Mutacje w innych genach, których produkty zaangażowane są w składanie COX, występują rzadko, ale często związane są z objawami ze strony wielu układów. *SCO1* i *SCO2* u ludzi są kodowanymi przez geny jądrowe metalochaperonami biorącymi udział w transporcie i lokowaniu jonów miedzi w centrum katalitycznym COX. Mutacje recesywne w genach dla *SCO1* wykryto u niemowląt z zaburzeniami czynności wątroby i encefalopatią w przebiegu kwasicy ketonowej.<sup>119</sup> Typowy obraz kliniczny związany z najczęstszą mutacją *SCO2* to prowadząca do zgonu kardiomiopatia przerostowa o wczesnym początku i encefalomiopatia z niedoborem COX.<sup>82</sup> U dzieci z homozygotyczną mutacją punktową E140K w genie kodującym *SCO2* dochodzi też do neurogennego zaniku mięśni i kardiomiopatii o wczesnym początku.<sup>57</sup>

Hem A jest prostetyczną grupą COX i kluczowym elementem centrum katalitycznego kompleksu IV. Opisano przypadki niedoboru w szlaku biosyntezy hemu A. *COX10* koduje transferazę hem A: farnesyl, enzym katalizujący pierwszy etap konwersji protohemu do prostetycznych grup hemu A. U wszystkich chorych, spokrewnionych członków rodziny z izolowanym defektem COX prowadzącym do MSD pod postacią leukoencefalopatii o wczesnym początku i tubulopatii nerkowej, wykryto homozygotyczną mutację typu zmiany sensu w genie *COX10*.<sup>120</sup> Mutacje w *COX10* mogą też prowadzić do bardziej zróżnicowanej, złożonej wieloukładowej encefalopatii niemowląt.<sup>6</sup> Ponadto w syntezie hemu A udział bierze białko *COX15*. Niedawno opisano wyniszczające mutacje u pacjenta z prowadzącą do zgonu kardiomiopatią przerostową niemowląt.<sup>7</sup> Różne mutacje w *COX15* mogą prowadzić do wystąpienia zespołu Leigh u niemowląt.<sup>39</sup> Niedawno u niemowląt z encefalopatią wykryto pojedynczą mutację w *ATP12*, genie kodującym czynnik składania kompleksu V (tab. S2).<sup>28</sup>

## Mutacje w genach jądrowych kodujących białka uczestniczące w naprawie i ekspresji mtDNA

Dziedziczna autosomalnie dominująco postępująca zewnętrzna oftalmoplegia (autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia, adPEO) charakteryzuje się kumulacją licznych delecji w mtDNA w tkankach pacjenta (tab. 3).<sup>134,135</sup> Patologiczne zmiany stwierdzone w zespołach związanych z licznymi delecjami, najczęściej dotyczą tkanek pomitotycznych, takich jak mózg, mięśnie i serce. W związku z tym adPEO może manifestować się PEO, osłabieniem mięśni, obecnością włókien szmatowatych, utratą słuchu, neuropatią obwodową, ataksją i depresją. Do objawów spoza układu nerwowego należą niedoczynność gonad i zaćma, a u niektórych chorych stwierdzono także kardiomiopatię przerostową.<sup>96</sup> U większość chorych z adPEO wykrywa się recesywne lub dominujące mutacje w jednym z trzech genów: 1) *POLG1*,<sup>122</sup> kodującym katalityczną podjednostkę polimerazy mtDNA, 2) *PEO1*, kodującym mitochondrialną helikazę Twinkle<sup>106</sup> i 3) w genie kodującym swoisty dla mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego translokator nukleotydu adeninowego ANT1.<sup>61</sup> Co ciekawe, mutacje w dwóch pierwszych genach mogą prowadzić do wystąpienia licznych delecji i zmniejszenia ilości (deplecji) mtDNA (patrz poniżej).<sup>54</sup>

### DUŻE ZRÓŻNICOWANIE EKSPRESJI FENOTYPOWEJ MUTACJI W *POLG1*

W grupie zaburzeń o molekularnym fenotypie „zespołu uszkodzenia mtDNA”<sup>136</sup> mutacje w *POLG1*, autosomalnie dominujące, autosomalnie recesywne lub sporadyczne, występują najczęściej. Opisano ponad 270 chorych z potwierdzonymi mutacjami *POLG1* i zróżnicowanymi fenotypami.<sup>25</sup> Kliniczna heterogenność może w części wynikać z lokalizacji mutacji w genie *POLG1*, który koduje katalityczną podjednostkę polimerazy mitochondrialnej. Podjednostka ta zawiera domenę replikacji oraz domenę odpowiedzialną za aktywność egzonukleolityczną, sprawdzania poprawności sekwencji nowo syntetyzowanej nici DNA, obie domeny połączone tzw. łącznikiem (linker region).<sup>32</sup> Niedawne badanie, którego celem było zdefiniowanie fenotypowego spektrum mutacji *POLG1*, wykazało, że większość badanych osób była heterozygotami i nosicielami mutacji w regionie łącznikowym, często transwersji A476T, i mutacji wpływającej na funkcjonowanie domeny polimerazowej. Objawy kliniczne choroby w tej grupie pacjentów występowały zarówno u noworodków, jak i dorosłych i były zróżnicowane: od ciężkiej encefalopatii z niewydolnością wątroby po zewnętrzną oftalmoplegię, ataksję, miopatię i ciężką padaczkę o późnym początku.<sup>54</sup> Zatem mutacje w *POLG1* prowadzą do choroby o nakładających się objawach dziedziczonej zarówno dominująco, jak i recesywnie, a fenotypy obejmują wiele układów. Do tej grupy zalicza się wątrobowo-mózgowy zespół Alpersa-Huttenlochera, w których dochodzi do niewydolności wątroby, opóźnienia rozwoju i padaczki lekoopornej.<sup>25</sup> Spek-

trum mutacji *POLG1* stanowi kontinuum, w którym u niemowląt najczęściej występuje zespół Alpersa-Huttenlochera, u młodych dorosłych ataksją dziedziczona recesywnie, a u dorosłych adPEO lub arPEO.<sup>25,54</sup> Ważną cechą molekularną jest fakt, że pacjenci z postacią recesywną o wczesnym początku (patrz poniżej), zawsze prezentują – dodatkowo oprócz licznych delecji – także zespół deplecji mtDNA. W nielicznych przypadkach mutacje w *POLG1* mogą manifestować się encefalomiopatią z zajęciem układu nerwowego i przewodu pokarmowego, podobną do MNGIE.<sup>25</sup> W praktyce klinicznej należy pamiętać, że u wielu chorych z ciężką padaczką i mutacjami w *POLG1* podanie walproinianu sodu może indukować prowadzącą do zgonu niewydolność wątroby, dlatego należy unikać podawania tego leku u chorych z encefalopatią o niejasnej etiologii i padaczką.

#### ENCEFALOMIOPATIA MITOCHONDRIALNA Z ZAJĘCIEM UKŁADU NERWOWEGO I POKARMOWEGO

Inną względnie częstą chorobą w tej grupie jest MNGIE, wyniszczająca choroba wieloukładowa z początkiem w wieku młodzieńczym, przebiegająca z oftalmoparezą, neuropatią obwodową, leukoencefalopatią i objawami ze strony układu pokarmowego z zaburzeniem perystaltyki jelit i kacheksją.<sup>53</sup> Mutacje w genie kodującym TP prowadzą do utraty aktywności enzymu będącego ważnym czynnikiem kontroli i utrzymania właściwej puli nukleozydów pirymidynowych w komórce. Zaburzenia w TP prowadzą do kumulacji trifosforanu deoksytymidyny, co prowadzi do zakłócenia równowagi w puli trifosforanów deoksyrybonukleotydów, wpływając zarówno na szybkość, jak i dokładność replikacji mtDNA.<sup>71</sup> To z kolei znajduje odzwierciedlenie w molekularnym fenotypie MNGIE, charakteryzującym się zarówno licznymi delecjami, jak i częściami niedoborem mtDNA.

Mutacje w OPA1, związanej z dynaminą GTP-azie biorącej udział w fuzji mitochondriów, po raz pierwszy odkryto w neuropatii nerwu wzrokowego typu Kjera dziedziczonej w sposób dominujący.<sup>2,29</sup> Przyczyną, dla której mutacje OPA1 wymienia się w omawianym kontekście, jest to, że, jak niedawno wykazano, mutacje w domenie GTP-azowej tego genu stanowią kolejną przyczynę uszkodzenia mtDNA prowadzącego do licznych delecji mtDNA i złożonego fenotypu OPA1 „plus”.<sup>136</sup>

#### ZESPÓŁ DEPLECJI mtDNA

Zespół deplecji (niedoboru) mtDNA (mitochondrial depletion syndrome, MDS) jest heterogenną grupą schorzeń o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, w których dochodzi do zmniejszenia liczby kopii mtDNA,<sup>76</sup> co jest związane z heterogennym fenotypem. Obraz kliniczny może obejmować wrodzoną miopatię niemowląt lub miopatię dziecięcą, z zespołem De Tonięgo-Fanconiego lub bez niego, a także hepatopatię niemowląt prowadzącą do gwałtownie postępującej niewydolności wątroby i zgonu. Podłoże genetyczne MDS jest coraz lepiej poznane, od pierwszych mutacji zidentyfikowanych w dwóch genach, których produkty uczestniczą w metabolizmie deoksyrybonukleotydów: genie

dla kinazy tymidynowej 2 (TK2) i dla kinazy deoksyguanozynowej (dGK), które odpowiadają, odpowiednio, za miopatię i wątrobowo-encefalopatyczną postać MDS,<sup>68,94</sup> aż do obecnego stanu wiedzy o znacznej genetycznej i klinicznej heterogenności MDS. Warto zauważyć, że MDS jest najczęstszą przyczyną związanych z OXPHOS ciężkich hepatopatii o wczesnym, podstępym początku.<sup>63</sup>

Obecnie wiadomo, że zaburzenia MDS, obok wywołanych wspomnianymi recesywnymi mutacjami w genie dla kinazy tymidynowej,<sup>94</sup> kinazy deoksyguanozynowej,<sup>68</sup> TP<sup>80</sup> i polimerazy gamma,<sup>122</sup> obejmują także: 1) postępującą niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu i encefalopatię będące wynikiem mutacji recesywnych w genie *PEO1* kodującym helikazę Twinkle<sup>98</sup> (mutacje dominujące w genie Twinkle prowadzą do adPEO, o czym pisano powyżej), 2) kwasicę mleczanową, hipoglikemię, hepatomegalię i postępującą niewydolność wątroby związane z mutacjami recesywnymi w genie dla MPV17, białku błony wewnętrznej mitochondriów, które prowadzą do niewydolności OXPHOS przy zaburzeniu czynności MPV17,<sup>107,108</sup> 3) ciężką hipotonię, głuchotę, zespół podobny do zespołu Leigh z recesywnymi mutacjami w genie *SUCLA1* kodującym podjednostkę beta ligazy: syntetazy bursztynyl-CoA biorącej udział w produkcji ADP,<sup>35</sup> 4) stłuszczenie wątroby i encefalomiopatię wywołane mutacjami w *SUCLG1*, podjednostce  $\alpha$  tworzącej GDP ligazy bursztynyl-CoA<sup>81</sup> oraz 5) wieloukładową chorobę z encefalopatią, drgawkami, kwasicą mleczanową, zaburzeniami motoryki jelit oraz biegunką i tubulopatią nerek, związaną z mutacjami w genie *RRM2B* kodującym reduktazę rybonukleotydów kontrolowaną przez p53.<sup>19,20</sup> Podsumowując, mutacje w 7 z 9 genów mogące prowadzić do wystąpienia zespołów mitochondrialnych z deplecją mtDNA (*TP*, *PEO1*, *dGUOK*, *POLG1*, *SUCLG1*, *MPV17* i *RRM2B*) manifestują się zaburzeniami wieloukładowymi, podczas gdy mutacje w dwóch pozostałych (*TK2* i *SUCLA1*) prowadzą do rozwoju miopatii lub encefalomiopatii (tab. 3).

## Mutacje w genach jądrowych kodujących białka mitochondrialne, których funkcje pośrednio są związane z OXPHOS

Inne choroby neurodegeneracyjne przypisuje się mutacjom w genach białek mitochondrialnych, nie związanym bezpośrednio z OXPHOS, ale pośrednio wpływającymi na oddychanie komórkowe i produkcję energii. Grupa ta obejmuje „czyste” zaburzenia neurologiczne, takie jak niedobór parapleginy związany z dziedziczną autosomalnie recesywnie paraplegią spastyczną<sup>24</sup> i niedobór DDP1 odpowiedzialny za sprzężony z chromosomem X zespół głuchota-dystonia (zespół Mohra-Tranebjaerga).<sup>90</sup> Dwie inne zaliczane do tej grupy choroby, charakteryzujące się ataksją i objawami ze strony wielu układów, to niedobór ABC7, mitochondrialnego eksportera jonów żelaza, kontrolującego powstawanie cytozolo-

wych białek zawierających grupy Fe-S, który manifestuje się sprężoną z chromosomem X niedokrwistością syderblastyczną i ataksją<sup>3</sup> oraz ataksją Friedreicha, wywołana niedoborem frataksyny,<sup>22</sup> białka mitochondrialnego uczestniczącego w utrzymaniu odpowiedniej puli białek z grupami Fe-S, odgrywających kluczową rolę w funkcjonowaniu kompleksów I-III łańcucha oddechowego.<sup>110</sup> Ataksja Friedreicha stanowi prototyp mitochondrialnej choroby wieloukładowej, jako że jej objawy łączą ataksję, niedowłady typu piramidowego, neuropatię obwodową, kardiomiopatię, zaburzenia układu kostnego oraz cukrzycę. W ataksji Friedreicha cukrzyca i nietolerancja glukozy występują częściej niż w populacji ogólnej, co przypisuje się połączeniu niedoboru ATP z toksycznym działaniem ROS w komórkach beta trzustki, co prowadzi do zaburzeń w wydzielaniu insuliny.<sup>40,110</sup>

Opisana grupa zaburzeń obejmuje też encefalopatię etylomalonową, wyniszczające wieloukładowe zaburzenie metaboliczne niemowląt, w którym dochodzi do zajęcia mózgu, przewodu pokarmowego i naczyń obwodowych. Chorobę wywołują mutacje w genie dla ETHE1, białka mitochondrialnego o nieznanym celu, które prowadzą do zwiększenia stężenia kwasu etylomalonowego w płynach ustrojowych oraz zmniejszenia aktywności oksydazy cytochromu c w mięśniach szkieletowych, co skutkuje rozwojem encefalopatii prowadzą-

cej do zgonu, przewlekłej biegunki oraz powikłań naczyniowych, takich jak sinica kończyn i nawracające wybroczyny (tab. 4).<sup>115</sup>

## Zaburzenia OXPHOS i związane z nimi fenotypy wieloukładowe – podsumowanie

Tabela 3 przedstawia listę najczęstszych zaburzeń narządowych i odpowiadających im zmian genotypowych, związanych z zaburzeniami OXPHOS.

Kardiomiopatia to najczęstszy pozanerwowy objaw zaburzeń OXPHOS. Choroby serca są powszechne w mitochondrialnych zaburzeniach wynikających ze zmian zarówno w mtDNA, jak i w nDNA. Rearanżacje dużych fragmentów mtDNA najczęściej związane są z zaburzeniami przewodnictwa obserwowanymi w KSS. Heteroplazmatyczne mutacje punktowe w tRNA<sup>Leu</sup> odpowiadają za duży odsetek wszystkich związanych z mtDNA kardiomiopatii przerostowych. Na drugim miejscu znajdują się mutacje w genie dla tRNA<sup>Ile</sup>. Warto zauważyć, że homoplazmatyczna mutacja punktowa w tRNA<sup>Ile</sup> wiąże się z izolowaną kardiomiopatią przerostową. Defekty

TABELA 3. GŁÓWNE FENOTYPY MSD I ZWIĄZANE Z NIMI MUTACJE OXPHOS

Fenotyp	Mutacje mtDNA	Mutacje DNA jądrowego
Kardiomiopatia	tRNA <sup>Leu</sup> (UUR) <sup>8,47,52,96</sup> tRNA <sup>Ile</sup> <sup>23,96,112</sup> tRNA <sup>Lys</sup> <sup>95,96</sup> tRNA <sup>Leu</sup> (CUN) <sup>45</sup> Pojedyncza delecja/duplikacja <sup>96,131,135</sup> Cytochrom <i>b</i> <sup>118</sup> ATP8 <sup>59</sup>	NDUFV2 <sup>15</sup> NDUFS2 <sup>65</sup> NDUFAF1 <sup>33</sup> TAZ (zespół Bartha) <sup>18</sup> SCO2 <sup>57,82</sup> COX15 <sup>7,39</sup> X25 frataksyna <sup>22,110</sup> X25 frataksyna <sup>22,40</sup>
Cukrzyca	tRNA <sup>Leu</sup> (UUR) <sup>1,66,70,121,128</sup> tRNA <sup>Lys</sup> <sup>1,60,66,128</sup> tRNA <sup>Glu</sup> <sup>48,49</sup> Pojedyncza delecja/duplikacja <sup>11,92</sup>	
Zaburzenia czynności wątroby	Delecja/duplikacja w zespole Pearsona <sup>63,91</sup>	Koenzym Q <sup>32,93</sup> BCLS1 <sup>28,124</sup> SCO1 <sup>119</sup> PEO1 <sup>98</sup> POLG1 <sup>25,54</sup> DGUOK <sup>68</sup> MPV17 <sup>107</sup>
Nefropatia	tRNA <sup>Leu</sup> (UUR) <sup>46,78</sup> tRNA <sup>Tyr</sup> <sup>99</sup> tRNA <sup>Phe</sup> <sup>116</sup> Duże pojedyncze rearanżacje genomu <sup>37,77,78,92</sup>	Koenzym Q <sup>37,93</sup> BCLS1 <sup>27</sup> COX10 <sup>6,120</sup> RRMB2 <sup>19</sup> TP <sup>71,80</sup> POLG1 <sup>54</sup>
Zespół z zajęciem układu nerwowego i przewodu pokarmowego	tRNA <sup>Leu</sup> (UUR) <sup>17</sup> tRNA <sup>Trp</sup> <sup>69</sup> mtDNA tRNA <sup>Lys</sup> <sup>123</sup>	
Choroby krwi i naczyń krwionośnych, pancytopenia, niedokrwistość syderoblastyczna, sinica kończyn, wybroczyny	Duże pojedyncze rearanżacje genomu <sup>92,93</sup> Mutacja punktowa COX I <sup>42</sup>	ABC7 <sup>3</sup> ETHE1 <sup>114</sup>

genów jądrowych kodujących białka OXPHOS także często manifestują się chorobami wieloukładowymi z zajęciem serca. Obejmują m.in. defekty w dwóch kodowanych w jądrze komórkowym białkach kompleksu I łańcucha oddechowego, defekty w czynnikach składania kompleksu IV oraz kardiolipiny, lipidowego składnika błony wewnętrznej mitochondriów. Zaburzenia w utrzymaniu i naprawie mtDNA, charakterystyczne dla zespołów mitochondrialnych z licznymi delecjami mtDNA lub niedoborem mtDNA, także prowadzą do kardiomiopatii. Wreszcie, kardiomiopatia przerostowa jest cechą charakterystyczną ataksji Friedreicha.

Cukrzyca jest drugim najczęstszym powikłaniem zaburzeń mitochondrialnych związanych z mutacjami punktowymi w mtDNA, które często odpowiadają za rozwój zespołów, w skład których wchodzi cukrzyca, rzadko stanowiąc główny objaw choroby. Heteroplazmatyczna mutacja punktowa A3243G w tRNA<sup>Leu</sup> jest główną przyczyną tzw. cukrzycy mitochondrialnej i może odpowiadać za 1% wszystkich przypadków cukrzycy u ludzi. Jednym z najczęstszych nietypowych dla MELAS objawów tej mutacji jest zespół cukrzyca-głuchota. Inne częste mutacje punktowe rzadko związane są z cukrzycą, z wyjątkiem występującej w MERRF tranzykcji A8344G, gdzie cukrzyca występuje u 10% chorych. W przypadku mutacji w związanych z OXPHOS genach jądrowych mamy do czynienia ze zjawiskiem przeciwnym – cukrzyca rzadko jest ich konsekwencją. Cukrzyca jest jednak ważnym elementem w obrazie klinicznym choroby mitochondrialnej, jaką jest ataksja Friedreicha.

W przeciwieństwie do cukrzycy zaburzenia czynności wątroby u chorych z punktowymi mutacjami w mtDNA występują rzadko, choć są częstym powikłaniem zespołu Pearsona związanego z pojedynczą delecją dużego fragmentu mtDNA. Jest to ponadto wyraźna cecha zaburzeń w podgrupie genów jądrowych kodujących elementy OXPHOS. Wykazano, że zaburzenia w łańcuchu oddechowym przejawiające się ostrą niewydolnością wątroby noworodków, stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, cholestazą lub marskością z przewlekłą niewydolnością wątroby o podstępny początek wiążą się z defektami w genach jądrowych kodujących czynniki składania elementów łańcucha oddechowego SCO1 i BCS1L, polimerazę mtDNA, POLG, w genie enzymu biorącego udział w kontroli nukleotydów, dGK, w MPV17 oraz z innymi mutacjami w genach związanych z zespołami, w których dochodzi do niedoboru mtDNA. W kierunku tych chorób należy prowadzić badania diagnostyczne u noworodków i młodych dorosłych z encefalopatią, miopatią i postępującą hepatopatią (tab. 3).

U dzieci częściej niż u dorosłych dochodzi do nefropatii związanej z zaburzeniami OXPHOS. Także w tym przypadku mutacją mtDNA najczęściej związaną z chorobą nerek jest A3243G, na ogół prowadząca do ogniskowego lub segmentowego stwardnienia kłębków nerkowych. Ten zespół nerkowy wchodzi na ogół w skład zespołu wieloukładowego, charakteryzującego się współwystępowaniem głuchoty, cukrzycy i nefropatii. Inne heteroplazmatyczne mutacje punkto-

we rzadko wiążą się z wystąpieniem choroby nerek. Zespół De Tonięgo-Debré-Fanconiego może być jedną z cech zespołu Pearsona lub innych złożonych fenotypów związanych z dużymi rearanżacjami w obrębie mtDNA. Postępująca nefropatia i tubulopatia będące wynikiem zmian w genach OXPHOS w nDNA są skutkiem mutacji w *BCS1L* (kompleks III), *SCO1* i *COX10* (kompleks IV). Występują też u dzieci z mutacjami RRM2B, chorobą prowadzącą do niedoboru mtDNA.

#### ZESPÓŁ Z ZAJĘCIEM UKŁADU NERWOWEGO I PRZEWODU POKARMOWEGO

Zaburzenie perystaltyki jelit oraz kacheksja stanowią cechy charakterystyczne MNGIE, zespołu związanego z wystąpieniem wielu delecji i niedoborów mtDNA, związanych z mutacją w kodowanej przez gen jądrowy fosforylaze tymidynowej. Niekiedy mutacje punktowe w genach mtDNA kodujących tRNA, takich jak tRNA<sup>Leu</sup>, tRNA<sup>Ile</sup> i tRNA<sup>Lys</sup> mogą prowadzić do wystąpienia objawów ze strony układu nerwowego i przewodu pokarmowego w różnym stopniu związanych z encefalomiopatią. Objawy ze strony przewodu pokarmowego są cechą encefalopatii noworodków i są wynikiem mutacji w genie kodującym białko mitochondrialne *ETHE1*.

#### CHOROBY KRWI I OBWODOWYCH NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Zespół Pearsona na ogół charakteryzuje się niedokrwistością syderoblastyczną i pancytopenią, które prowadzą do zgonu w wieku niemowlęcym. Mutacje punktowe w kodowanej przez mtDNA podjednostce COX1 także mogą odpowiadać za wystąpienie niedokrwistości syderoblastycznej. Ten typ niedokrwistości jest też charakterystyczny dla mutacji w jądrowym genie transportera żelaza ABC7. Wybroczyny i sinica kończyn to częste cechy u dzieci będących nosicielami mutacji w jądrowym genie *ETHE1*, kodującym mitochondrialną dioksygenazę (tab. 3).

## Podziękowania

Autor pragnie podziękować dr Loredanie Lamantea (Division of Molecular Neurogenetics, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta w Mediolanie) za graficzne opracowanie ryciny 1 i dr. Franco Taroni (Unit of Genetics of Neurodegenerative and Metabolic Disease, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta w Mediolanie) za krytyczną recenzję manuskryptu. Autor otrzymał granty Ministerstwa Zdrowia (Ex art. 56, 2007, Italy) i Fondazione Cariplo (Prot. 2005-1602, Włochy).

Konsultacja tłumaczenia: Dr hab. n. biol. Cezary Żekanowski, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN.

With kind permission from Springer Science + Business Media: Journal of Neurology, Multisystem manifestations of mitochondrial disorders, Volume 256, Number 5, 2009, 693-710, Stefano Di Donato.

## PIŚMIENNICTWO

- Alcolado JC, Laji K, Gill-Randall R (2002) Maternal transmission of diabetes. *Diabet Med* 19: 89–98
- Alexander C, Votruba M, Pesch UEA, Thiselton DL, Mayer S, Moore A, Rodriquez M, Kellner U, Leo-Kottler B, Auburger G, Bhattacharya SS, Wissinger B (2000) OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet* 26: 211–215
- Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, Schueck ND, Dean M, Koeller D (1999) Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum Mol Genet* 8: 743–749
- Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, Bruno C, Penn AS, Tanji K, Pallotti F, Iwata S, Bonilla E, Lach B, Morgan-Hughes J, DiMauro (1999) Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 341: 1037–1044
- Ankel-Simons F, Cummins JM (1996) Misconceptions about mitochondria and mammalian fertilization: implications for theories on human evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13859–13863
- Antonicka H, Leary SC, Guercin GH, Agar JN, Horvath R, Kennaway NG, Harding CO, Jaksch M, Shoubridge EA (2003) Mutations in COX10 result in a defect in mitochondrial heme A biosynthesis and account for multiple, early-onset clinical phenotypes associated with isolated COX deficiency. *Hum Mol Genet* 12: 2693–2702
- Antonicka H, Mattman A, Carlson CG, Glerum DM, Hoffbuhr KC, Leary SC, Kennaway NG, Shoubridge EA (2003) Mutations in COX15 produce a defect in the mitochondrial heme biosynthetic pathway, causing early-onset fatal hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 72: 101–114
- Antozzi C, Zeviani M (1997) Cardiomyopathies in disorders of oxidative metabolism. *Cardiovasc Res* 35: 184–199
- Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, Skoldberg F, Husebye ES, Eng C, Maher ER (2001) Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 69: 49–54
- Babcock GT, Wikstrom M (1992) Oxygen activation and the conservation of energy in cell respiration. *Nature* 356: 301–309
- Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, Trounce I, Polak MA, Wallace DC (1992) Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nat Genet* 1: 11–15
- Baughman JM, Mootha VK (2006) Buffering mitochondrial DNA variation. *Nat Genet* 38: 1232–1233
- Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner PE, Rubinstein WS, Myers EN, Richard CW, Cornelisse CJ, Devilee P, Devlin B (2000) Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 287: 848–851
- Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Drodlic CM, Savul SA, McLeod DR, Yee A, Brackmann DE, Slattery WH 3rd, Myers EN, Ferrel LE, Rubinstein WS (2002) Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 39: 178–183
- Benit P, Beugnot R, Chretien D, Giurgea I, De Lonlay-Debeney P, Issartel JP, Corral-Debrinski M, Kerschner S, Rustin P, Rotig A, Munnich A (2003) Mutant NDUFV2 subunit of mitochondrial complex I causes early onset hypertrophic cardiomyopathy and encephalopathy. *Hum Mutat* 21: 582–586
- Bernes SM, Bacino C, Prezant TR, Pearson MA, Wood TS, Fourmier P, Fischel-Ghodsian N (1993) Identical mitochondrial DNA deletion in mother with progressive external ophthalmoplegia and son with Pearson marrow-pancreas syndrome. *J Pediatr* 123: 598–602
- Betts J, Barron MJ, Needham SJ, Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM (2008) Gastrointestinal tract involvement associated with the 3243A [G mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 70: 1290–1292
- Bione S, D'Adamo P, Maestrini E, Gedeon AK, Bolhuis PA, Toniolo D (1996) A novel X-linked gene, G4.5, is responsible for Barth syndrome. *Nat Genet* 12: 385–389
- Bornstein B, Area E, Flanigan KM, Ganesh J, Jayakar P, Swoboda KJ, Coku J, Nani A, Shanske S, Tanji K, Hirano M, DiMauro S (2008) Mitochondrial DNA depletion syndrome due to mutations in the RRM2B gene. *Neuromuscul Disord* 18: 453–459
- Bourdon A, Minai L, Serre V, Jais JP, Sarzi E, Aubert S, Chretien D, de Lonlay P, Paquis-Flucklinger V, Arakawa H, Nakamura Y, Munnich A, Rotig A (2007) Mutation of RRM2B, encoding p53-controlled ribonucleotide reductase (p53R2), causes severe mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet* 39: 776–780
- Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, Birch-Machin M, Bourgeois M, Viegas-Pequignot E, Munnich A, Rotig A (1995) Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet* 1: 44–149
- Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Caniz F, Koutnikova H, Bidichandani SI, Gellera C, Brice A, Trouillas P, De Michele F, Filla A, De Frutos R, Palau F, Patel PI, Di Donato S, Mandel JL, Coccozza S, Koenig M, Pandolfo M (1996) Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 271: 1423–1427
- Casali C, Santorelli FM, D'Amati G, Bernucci P, DeBiase L, DiMauro S (1995) A novel mtDNA point mutation in maternally inherited cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 213: 588–593
- Casari G, De Fusco M, Ciarmatori S, Zeviani M, Mora M, Fernandez P, De Michele G, Filla A, Coccozza S, Marconi R, Durr A, Fontaine B, Ballabio A (1998) Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell* 93: 973–983
- Chinnery PF, Zeviani M (2008) 155th ENMC Workshop: Polymerase Gamma and Disorders of Mitochondrial DNA Synthesis, 21–23 September 2007, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 18: 259–267
- Cree LM, Samuels DC, a Lopez SC, Rajasimha HK, Wonnapijit P, Mann JR, Dahl HHM, Chinnery PF (2008) A reduction of mitochondrial DNA molecules during embryogenesis explains the rapid segregation of genotypes. *Nat Genet* 40: 249–254
- de Lonlay P, Valnot I, Barrieto A, Gorbatyuk M, Tzagaloff A, Taanman JW, Benayoun E, Chretien D, Kadhm N, Lombs A, de Baulny HO, Niaudet P, Munnich A, Rustin P, Rotig A (2001) A mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex III deficiency in patients with tubulopathy encephalopathy and liver failure. *Nat Genet* 29: 57–60
- De Meirleir L, Seneca S, Lissens W, De Clercq I, Eyskens F, Gerlo E, Smet J, Van Coster R (2004) Respiratory chain complex V deficiency due to a mutation in the assembly gene ATP12. *J Med Genet* 41: 120–124
- Delettre C, Lenaers G, Griffioen JM, Gigarel N, Lorenzo C, Belenguer P, Pelloquin L, Grosgeorge J, Turc-Carel C, Perret E, Astarie-Dequeker C, Lasquellec L, Arnaud B, Ducommun B, Kaplan J, Hamel CP (2000) Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat Genet* 26: 207–210
- Di Donato S (2000) Disorders related to mitochondrial membranes: pathology of the respiratory chain and neurodegeneration. *J Inher Metab Dis* 23: 247–263
- DiMauro S, Quinzii CM, Hirano M (2007) Mutations in coenzyme Q biosynthetic enzymes. *J Clin Invest* 117: 587–589
- DiMauro S, Schon E (2008) Mitochondrial disorders in the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 31: 91–123
- Dunning CJR, McKenzie M, Sugiana C, Lazzarou M, Silke J, Connelly A, Fletcher JM, Kirby DM, Thorburn DR, Ryan MT (2007) Human CIA30 is involved in the early assembly of mitochondrial complex I and mutations in its gene cause disease. *EMBO J* 26: 3227–3237
- Elliot HR, Samuels DC, Eden JA, Relton CL, Chinnery PF (2008) Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J Hum Genet* 83: 254–260
- Elpeleg O, Miller C, Hershkovitz E, Bitter-Glindzicz M, Bondi-Rubinstein G, Rahman S, Pagnamenta A, Eshar S, Saada A (2005) Deficiency of the ADP-forming succinyl-CoA synthase activity is associated with encephalomyopathy and mitochondrial DNA depletion. *Am J Hum Genet* 76: 1081–1086
- Estivill X, Govea N, Barcelo E, Badenas C, Romero E, Moral L, Scozzari R, D'Urbano L, Zeviani M, Torroni A (1998) Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment with aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 62: 27–35
- Eviatar L, Shanske S, Gauthier B, Abrams C, Maytal J, Slavin M, Valderrama E, DiMauro S (1990) Kearns-Sayre syndrome presenting as renal tubular acidosis. *Neurology* 40: 1761–1763
- Fan W, Waymire KG, Narula N, Li P, Rocher C, Coskun PE, Vannan MA, Narula J, MacGregor GR, Wallace DC (2008) A mouse model of mitochondrial disease reveals germline selection against severe mtDNA mutations. *Science* 319: 958–962
- Fernandez-Vizarrá E, Tiranti V, Zeviani M (2009) Assembly of the oxidative phosphorylation system in humans: What we have learned by studying its defects. *Biochim Biophys Acta* 1793: 200–211
- Finocchiaro G, Baio G, Micossi P, Pozza G, Di Donato S (1988) Glucose metabolism alterations in Friedreich's ataxia. *Neurology* 38: 1292–1294
- Gamez J, Playa N, Andreu AL, Bruno C, Navarro C, Cervera C, Arbo MA, Schwartz S, Enriquez JA, Montoya J (1998) Familial multiple symmetric lipomatosis associated with the A8344G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology* 51: 258–260
- Gattermann N, Retzlaff S, Wang YL, Hofhaus G, Heinisch J, Aul C, Schneider W (1997) Heteroplasmic point mutations of mitochondrial DNA affecting subunit I of cytochrome c oxidase in two patients with acquired idiopathic sideroblastic anemia. *Blood* 90: 4961–4972
- Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC (1980) Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 6715–6719

44. Goto Y, Nonaka I, Horai S (1990) A mutation in tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) gene associated with MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348: 651–653
45. Grasso M, Diegoli M, Brega A, Campana C, Tavazzi L, Arbustini E (2001) The mitochondrial DNA mutation T12297C affects a highly conserved nucleotide of tRNA<sup>Leu</sup> (CUN) and is associated with dilated cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 9: 311–315
46. Guery B, Choukroun G, Noel LE, Clavel P, Rotig A, Lebon S, Rustin P, Bellane-Chantelotte D, Mougnot B, Grunfeld F, Chauveau D (2003) The spectrum of systemic involvement in adults presenting with renal lesion and mitochondrial tRNA (-Leu) gene mutation. *J Am Soc Nephrol* 14: 2099–2108
47. Hammans HR, Sweeney MG, Hanna MG, Brockington M, Morgan-Hughes JA, Harding AE (1995) The mitochondrial DNA transfer RNA Leu (UUR) A<sub>2</sub>G (3243) mutation: A clinical and genetic study. *Brain* 118: 721–734
48. Hanna MG, Nelson I, Sweeney MG, Cooper JM, Watkins PJ, Morgan-Hughes JA, Harding AE (1995) Congenital encephalomyopathy and adult-onset myopathy and diabetes mellitus: different phenotypic associations of a new heteroplasmic mtDNA tRNA glutamic acid mutation. *Am J Hum Genet* 56: 1026–1033
49. Hao H, Bonilla E, Manfredi G, DiMauro S, Moraes CT (1995) Segregation patterns of a novel mutation in the mitochondrial tRNA glutamic acid gene associated with myopathy and diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 56: 1017–1025
50. Haut S, Brivet M, Touati G, Rustin P, Lebon S, Garcia-Cazorla A, Saudubray JM, Boutron A, Legrand A, Slama A (2003) A deletion in the human QP-C gene causes a complex III deficiency resulting in hypoglycaemia and lactic acidosis. *Hum Genet* 113: 118–122
51. Hinson JT, Fantin VR, Schoenberg J, Breivik N, Siem G, McDonough B, Sharma P, Keogh I, Godinho R, Santos F, Esparza A, Nicolau Y, Selvaag E, Cohen BH, Hoppel CL, Tranebjaerg L, Eavey RD, Seidman CE (2007) Missense mutations in the BCS1L gene as a cause of the Björnstad syndrome. *New Engl J Med* 356: 809–819
52. Hirano M, Ricci E, Koensberger R (1992) MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 2: 125–135
53. Hirano M, Nishigahi I, Marti R (1994) Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE): a disease of two genomes. *Neurologist* 10: 8–17
54. Horvath R, Hudson G, Ferrari G, Futterer N, Ahola S, Lamantea E, Prokisch H, Lochmuller H, McFarland R, Ramesh V, Klopstock R, Freisinger P, Salvi F, Mayr JA, Santer R, Tesarova M, Zeman J, Udd B, Taylor RW, Turnbull D, Suomalainen A, Zeviani M, Chinnery PF (2006) Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. *Brain* 129: 1674–1684
55. Hsieh RH, Li JY, Pang CY, Wei YH (2001) A novel mutation in the mitochondrial 16S rRNA gene in a patient with MELAS syndrome, diabetes mellitus, hyperthyroidism and cardiomyopathy. *J Biomed Sci* 8: 328–335
56. Hutchin TP, Cortopassi GA (2000) Mitochondrial defects and hearing loss. *Cell Mol Life Sci* 57: 1927–1937
57. Jaksch M, Ogilvie I, Yao J, Kortenhaus G, Bresser HG, Gerbitz KD, Shoubridge EA (2000) Mutations in SCO2 are associated with a distinct form of hypertrophic cardiomyopathy and cytochrome c oxidase deficiency. *Hum Mol Genet* 9: 795–801
58. Janssen RJ, Nijtmans LG, van den Heuvel LP, Smeitink JAM (2006) Mitochondrial complex I: structure, function and pathology. *J Inher Metab Dis* 29: 499–515
59. Jonckheere AI, Hogeveen M, Nijtmans LG, van den Brandt MA, Janssen AJ, Diepstra JH, van den Brandt FC, van den Heuvel LP, Hol FA, Hofste TG, Kapusta L, Dillmann U, Shamdeen MG, Smeitink JA, Rodenburg RJ (2008) A novel mitochondrial ATP8 gene mutation in a patient with atypical hypertrophic cardiomyopathy and neuropathy. *J Med Gen* 45: 129–133
60. Kameoka K, Isotani H, Tanaka K, Azukari K, Fujimura Y, Shiota Y, Sasaki E, Majima M, Furukawa K, Haginomoroi S, Kitaoka H, Ohsawa N (1998) Novel mitochondrial DNA mutation in tRNA (Lys) (8296A>G) associated with diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 245: 523–527
61. Kaukonen J, Juselius JK, Tiranti V, Kittala A, Zeviani M, Comi JP, Keranen S, Peltonen L, Suomalainen A (2000) Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science* 289: 782–785
62. Krishnan KJ, Reeve AK, Samuels DC, Chinnery PF, Blackwood JK, Taylor RW, Wanrooij S, Spelbrink JN, Lightowers RN, Turnbull DM (2008) What causes mitochondrial DNA deletions in human cells? *Nat Genet* 40: 275–279
63. Lee WS, Sokol RJ (2007) Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics and pathogenesis. *Hepatology* 45: 1555–1565
64. Leigh D (1951) Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 14: 216–221
65. Loeffen J, Elpeleg O, Smeitink J, Smeets R, Stockler-Ipsiroglu S, Mandel H, Sengers R, Trijbels F, van den Heuvel L (2001) Mutations in the complex I NDUFS2 gene of patients with cardiomyopathy and encephalomyopathy. *Ann Neurol* 49: 195–201
66. Lynn S, Wardell T, Johnson MA, Chinnery PF, Daly ME, Walker M, Turnbull DM (1998) Mitochondrial diabetes: investigation and identification of a novel mutation. *Diabetes* 47: 1800–1802
67. Malfatti E, Bugiani M, Invernizzi F, de Souza CF, Farina L, Carrara F, Lamantea E, Antozzi C, Confalonieri P, Sanserverino MT, Giugliani R, Uziel G, Zeviani M (2007) Novel mutations in complex I deficiency associated with mitochondrial encephalopathy. *Brain* 130: 1894–1904
68. Mandel H, Szargel R, Labay V, Elpeleg O, Saada A, Shalata A, Anbinder I, Berkowitz D, Hartman C, Barak M, Eriksson S, Cohen N (2001) The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet* 29: 337–341
69. Maniura-Weber K, Taylor RW, Johnson MA, Chrzanowska-Lightowlers Z, Morris AA, Charlton CP, Turnbull DM, Bindoff LA (2004) A novel point mutation in the mitochondrial tRNA (Irp) gene produces a neurogastrointestinal syndrome. *Eur J Hum Genet* 12: 509–512
70. Manouvrier S, Rotig A, Hannebique G, Gheerbrandt JD, Royer-Legrain G, Munnich A, Parent M, Grunfeld JP, Largilliere C, Lombes A, Bonnefont JP (1995) Point mutation of the mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup> gene (A 3243 G) in maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy, diabetes mellitus, renal failure, and sensorineural deafness. *J Med Genet* 32: 654–656
71. Marti R, Spinazzola A, Nishino I, Andreu AL, Naini A, Tadesse S, Oliver JA, Hirano M (2002) Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy and thymidine metabolism: results and hypotheses. *Mitochondrion* 2: 143–147
72. Massa V, Fernandez-Vizcarra E, Alshahwan S, Bakhsh E, Goffrini P, Ferrero I, Meregghetti P, D'Adamo P, Gasparini P, Zeviani M (2008) Severe infantile encephalomyopathy caused by a mutation in COX6B1, a nucleus-encoded subunit of cytochrome c oxidase. *Am J Hum Genet* 82: 1281–1289
73. Merante F, Tein I, Benson L, Robinson BH (1994) Maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy due to a novel T-to-C transition at nucleotide 9997 in the mitochondrial tRNA (glycine) gene. *Am J Hum Genet* 55: 437–446
74. Merante F, Myint T, Tein I, Benson L, Robinson BH (1996) An additional mitochondrial tRNA (Ile) point mutation (A-to-G at nucleotide 4295) causing hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mutat* 8: 216–222
75. Mita S, Schmidt B, Schon EA, DiMauro S, Bonilla E (1989) Detection of deleted mitochondrial genomes in cytochrome c oxidase-deficient muscle fibers of a patient with Kearns-Sayre syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 9509–9513
76. Moraes CT, Shanske S, Tritschler HJ, Aprille JR, Andreetta F, Bonilla E, Schon EA, DiMauro S (1991) mtDNA depletion with variable tissue expression: a novel genetic abnormality in mitochondrial diseases. *Am J Hum Genet* 48: 492–501
77. Niaudet P, Heidet L, Munnich A, Schmitz J, Bouissou F, Gubler MC, Rotig A (1994) Deletion of the mitochondrial DNA in a case of de Toni-Debre-Fanconi syndrome and Pearson syndrome. *Pediatr Nephrol* 8: 164–168
78. Niaudet P (1998) Mitochondrial disorders and the kidney. *Arch Dis Child* 78: 387–390
79. Niemann S, Muller U (2000) Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 26: 268–270
80. Nishino I, Spinazzola A, Hirano M (1999) Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 283: 689–692
81. Ostergaard E (2008) Disorders caused by deficiency of succinate-Coenzyme A ligase. *J Inher Metab Dis* (in press)
82. Papadopoulou LC, Sue CM, Davidson MM, Tanji K, Nishino I, Sadlock JE, Krishna S, Walker W, Selby J, Glerum DM, Coster RV, Lyon G, Scalais E, Lebel R, Kaplan P, Shanske S, De Vivo DC, Bonilla E, Bonilla E, Hirano M, DiMauro S, Schon EA (1999) Fatal infantile cardioencephalopathy with COX deficiency and mutations in SCO2, a COX assembly gene. *Nat Genet* 23: 333–337
83. Pirout JJ, Lopez-Barneo J (2005) Oxygen tension regulates mitochondrial DNA-encoded complex I gene expression. *J Biol Chem* 280: 42676–42684
84. Poulton J, O'Rahilly S, Morten KJ, Clark A (1995) Mitochondrial DNA, diabetes and pancreatic pathology in Kearns-Sayre syndrome. *Diabetologia* 38: 868–871
85. Poynton RO, McEwen JE (1996) Crosstalk between nuclear and mitochondrial genomes. *Ann Rev Biochem* 65: 563–607
86. Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, Amos KS, Cortopassi GA, Jaber L, Rotter JL, Shohat M, Fishel-Ghodsian N (1993) Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 4: 289–294
87. Quinzii CM, Hirano M, DiMauro S (2007) CoQ10 deficiency diseases in adults. *Mitochondrion* 7: S122–S126
88. Rajasimha HK, Chinnery PF, Samuels DC (2008) Selection against pathogenic mtDNA mutations in a stem cell population leads to the loss of the 3243A>G mutation in blood. *Am J Hum Genet* 82: 333–343
89. Roberts NK, Perloff JK, Kark RAP (1979) Cardiac conduction in the Kearns-Sayre syndrome: a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy. *Am J Cardiol* 44: 1396–1400
90. Roesch K, Curran SP, Tranebjaerg L, Koehler CM (2002) Human deafness dystonia syndrome is caused by a defect in assembly of the DDP1/TIMM8a-TIMM13 complex. *Hum Mol Genet* 11: 477–486

91. Rotig A, Cormier V, Blanche S, Bonnefont JP, Ledest F, Romero N, Schmitz J, Rustin P, Fischer A, Saudubray JM (1990) Pearson's marrow-pancreas syndrome A multi-system mitochondrial disorder in infancy. *J Clin Invest* 86: 1601–1608
92. Rotig A, Bessis JL, Romero N, Cormier V, Saudubray JM, Nancy P, Lenoir G, Rustin P, Munnich A (1992) Maternally inherited duplication of the mitochondrial genome in a syndrome of proximal tubulopathy, diabetes mellitus and cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 50: 364–370
93. Rotig A, Mollet J, Rio M, Munnich A (2007) Infantile and pediatric quinone deficiency diseases. *Mitochondrion* 7S: S112–S121
94. Saada A, Shaag A, Mandel H, Nevo Y, Eriksson S, Elpeleg O (2001) Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 29: 342–344
95. Santorelli FM, Mak SC, El-Schahawi M, Casali C, Shanske S, Baram TZ, Madrid RE, DiMauro S (1996) Maternally inherited cardiomyopathy and hearing loss associated with a novel mutation in the mitochondrial tRNALys gene (G8363A). *Am J Hum Genet* 58: 933–939
96. Santorelli FM, Tessa A, D'Amati G, Casali C (2001) The emerging concept of mitochondrial cardiomyopathies. *Am Heart J* 141: 1–14
97. Saraste M (1999) Oxidative phosphorylation at the fin de siècle. *Science* 283: 1488–1492
98. Sarzi E, Goffart S, Serre V, Chretien D, Slama A, Munnich A, Spelbrink JN, Rotig A (2007) Twinkle helicase (PEO1) gene mutation causes mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol* 62: 579–587
99. Scaglia F, Vogel H, Hawkins EP, Vladutiu GD, Liu LL, Wong LJ (2003) Novel homoplasmic mutation in the mitochondrial tRNA<sup>Tyr</sup> gene associated with atypical mitochondrial cytopathy presenting with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med Genet* 123A: 172–178
100. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, He L, Whittaker RG, Taylor RW, Chinney PF, Turnbull DM (2008) Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 63: 35–39
101. Schon EA, Rizzuto R, Moraes CT, Nakase H, Zeviani M, DiMauro S (1989) A direct repeat is a hotspot for large-scale deletions of human mitochondrial DNA. *Science* 244: 346–349
102. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AM, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC (1990) Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNALys mutation. *Cell* 61: 931–937
103. Silvestri G, Santorelli FM, Shanske S, Whitley CB, Schimmenti LA, Smith SA, DiMauro S (1994) A new mtDNA mutation in the tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) gene associated with maternally inherited cardiomyopathy. *Hum Mutat* 3: 37–43
104. Simonsz HJ, Barlocher K, Rotig A (1992) Kearns-Sayre's syndrome developing in a boy who survived Pearson's syndrome caused by mitochondrial DNA deletion. *Doc Ophthalmol* 82: 73–79
105. Smeitink JA, Zeviani M, Turnbull DM, Jackobs HT (2006) Mitochondrial medicine: a metabolic perspective on the pathology of oxidative phosphorylation disorders. *Cell Metab* 3: 9–13
106. Spelbrink JN, Li FY, Tiranti V, Nikali K, Yuan QP (2001) Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nat Genet* 28: 223–231
107. Spinazzola A, Viscomi C, Fernandez-Vizcarra E, Carrara F, D'Adamo P, Calvo S, Marsano RM, Donnini C, Weiher H, Strisciuglio P, Parini R, Sarzi E, Chan A, DiMauro S, Rotig A, Gasparini P, Ferrero I, Mootha VK, Tiranti V, Zeviani M (2006) MPV17 encodes an inner mitochondrial membrane protein and is mutated in infantile hepatic mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet* 38: 570–575
108. Spinazzola A, Santer R, Akman OH, Tsiakas K, Schaefer H, Ding X, Karadimas CL, Shanske S, Ganesh J, DiMauro S, Zeviani M (2008) Hepatocerebral form of mitochondrial DNA depletion syndrome: novel MPV17 mutations. *Arch Neurol* 65: 1108–1113
109. Sweeney MG, Brockington M, Weston MJ, Morgan-Hughes JA, Harding AE (1993) Mitochondrial DNA transfer RNA mutation Leu (UUR) A2 G 3260: a second family with myopathy and cardiomyopathy. *Q J Med* 86: 435–438
110. Taroni F, Di Donato S (2004) Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. *Nat Rev Neurosci* 5: 641–655
111. Tatum Y, Christodoulou J, Feigenbaum A, Clarke JT, Wherret J, Smith C, Rudd N, Petrova Benedict R, Robinson BH (1992) Heteroplasmic mtDNA mutation (T>G) at 8993 can cause Leigh disease when the percentage of abnormal mtDNA is high. *Am J Hum Genet* 50: 852–858
112. Taylor RW, Giordano C, Davidson MM, d'Amati G, Bain H, Hayes CM, Leonard H, Barron MJ, Casali C, Santorelli FM, Hirano M, Lightowlers RN, DiMauro S, Turnbull DM (2003) A homoplasmic mitochondrial transfer ribonucleic acid mutation as a cause of maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 41: 1786–1796
113. Taylor RW, Turnbull DM (2005) Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet* 6: 389–402
114. Tiranti V, Hoernagel K, Carrozzo R, Galimberti C, Munaro M, Granatiero M, Zelante L, Gasparini P, Marzella R, Rocchi M, Bayona-Bafaluy MP, Enrique JA, Uziel G, Bertini E, Dionisi-Vici C, Franco B, Meitinger T, Zeviani M (1998) Mutations of SURF-1 in Leigh disease associated with cytochrome c oxidase deficiency. *Am J Hum Genet* 63: 1609–1621
115. Tiranti V, D'Adamo P, Briem E, Ferrari G, Mineri R, Lamantea E, Mandel H, Balestri P, Garcia-Silva MT, Vollmer B, Rinaldo P, Hahn SH, Leonard J, Rahman S, Dionisi-Vici C, Garavaglia B, Gasparini P, Zeviani M (2004) Ethylmalonic encephalopathy is caused by mutations in ETHE1, a gene encoding a mitochondrial matrix protein. *Am J Hum Genet* 74: 239–252
116. Tzen CY, Tsai JD, Wu TY, Chen BF, Chen ML, Lin SP, Chen SC (2001) Tubulointerstitial nephritis associated with a novel mitochondrial point mutations. *Kidney Internat* 59: 846–854
117. Valianpour F, Wanders RJ, Overmars H, Vreken P, Van Gennip AH, Baas F et al (2002) Cardiolipin deficiency in X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome, MIM 302060): a study in cultured skin fibroblasts. *J Pediatr* 141: 729–733
118. Valnot I, Kassis J, Chretien D, de Lonlay P, Parfait B, Munnich A, Kashaner J, Rustin P, Rotig A (1999) A mitochondrial cytochrome b mutation but no mutations of nuclear encoded subunits in ubiquinol cytochrome c reductase (complex III) deficiency. *Hum Genet* 104: 460–466
119. Valnot I, Osmond S, Gigarel N, Mehaye B, Amiel J, Cormier-Daire V, Munnich A, Bonnefont JP, Rustin P, Rotig A (2000) Mutations of the SCO1 gene in mitochondrial cytochrome c oxidase deficiency with neonatal-onset hepatic failure and encephalopathy. *Am J Hum Genet* 67: 1104–1109
120. Valnot I, von Kleist-Retzof JC, Barrientos A, Gorbatyuk M, Mehaye B, Rustin P, Tzagoloff A, Munnich A, Rotig A (2000) A mutation in the human heme A: farnesyltransferase gene (COX10) causes cytochrome c oxidase deficiency. *Hum Mol Genet* 9: 1245–1249
121. van den Ouweland JM, Lemkes HHP, Ruitenbeek W, Sandkjujl LA, deVijlder MF, Struyvenberg PA, van de Kam JJP, Maassen JA (1992) Mutation in mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1: 368–371
122. Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C (2001) Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet* 28: 211–212
123. Verma A, Piccoli DA, Bonilla E, Berry GT, DiMauro S, Moraes CT (1997) A novel mitochondrial G8313A mutation associated with prominent initial gastrointestinal symptoms and progressive encephalomyopathy. *Pediatr Res* 42: 448–454
124. Visapaa I, Fellman V, Vesa J, Dasvarma A, Hutton JL, Kumar V, Payne GS, Makarow M, Van Coster R, Taylor RW, Turnbull DM, Suomalainen A, Peltonen L (2002) GRACILE syndrome, a lethal metabolic disorder with iron overload, is caused by a point mutation in BCS1L. *Am J Hum Genet* 71: 863–876
125. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, Elsas LJ 2nd, Nikoskelainen EK (1988) Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242: 1427–1430
126. Wallace DC, Zheng XX, Lott MT, Shoffner JM, Hodge JA, Kelley RI, Epstein CM, Hopkins LC (1988) Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): genetic, pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell* 55: 601–610
127. Wallace DC (1999) Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 283: 482–487
128. Whittaker RG, Schaefer AM, McFarland R, Taylor RW, Walker M, Turnbull DM (2007) Prevalence and progression of diabetes in mitochondrial disease. *Diabetologia* 50: 2085–2089
129. Wibrand F, Ravn K, Schwartz M, Rosenberg T, Horn N, Vissing J (2001) Multisystem disorder associated with a missense mutation in the mitochondrial cytochrome b gene. *Ann Neurol* 50: 540–543
130. Yaffe MP (1999) The machinery of mitochondrial inheritance and behaviour. *Science* 283: 1493–1497
131. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, Schon EA (1988) Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 38: 1339–1346
132. Zeviani M, Servidei S, Gellera C, Bertini E, DiMauro S, Di Donato S (1989) An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. *Nature* 339: 309–311
133. Zeviani M, Gellera C, Antozzi C, Rimoldi M, Morandi L, Villani F, Tiranti V, DiDonato S (1991) Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy: association with mutation in mitochondrial DNA tRNA<sup>Leu</sup> (UUR). *Lancet* 338: 143–147
134. Zeviani M, Petruzzella V, Carrozzo R (1997) Disorders of nuclear-mitochondrial intergenomic signalling. *J Bioenerg Biomembr* 29: 121–130
135. Zeviani M, Di Donato S (2004) Mitochondrial disorders. *Brain* 127: 2153–2172
136. Zeviani M (2008) OPA1 mutations and mitochondrial DNA damage: keeping the magic circle in shape. *Brain* 131: 314–317