

Нехромосомное наследование



Генетика хлоропластов

- Материнский тип наследования
- Отцовский тип наследования

Мутации пластидных генов у *Chlamydomonas*

- Неспособность к фотосинтезу
- Чувствительность к температурным флуктуациям
- Устойчивость к антибиотикам или потребность в них



Листья на ветках с тычинками	Листья на ветках с семечками		
	Белые	Зеленые	Пестрые
Белые	Белые	Зеленые	Белые, зеленые или пестрые
Зеленые	Белые	Зеленые	Белые, зеленые или пестрые
Пестрые	Белые	Зеленые	Белые, зеленые или пестрые



Как определить внеядерную наследственность:

1. Различия в результатах реципрокных скрещиваний
2. Наличие связи между наследованием определенных признаков и переносом в клетку определенной цитоплазматической ДНК
3. Невозможность выявить сцепленность определенных генов с хромосомными генами
4. Отсутствие типичного менделевского расщепления признаков в потомстве, зависящего от расхождения гомологичных хромосом в мейозе
5. Независимость проявления признака от замены ядер в клетках

Цитоплазматическая мужская стерильность

- Мужская стерильность - явление появления форм, которые не образуют пыльцу или образуют пыльцу, не способную к оплодотворению.
- Есть формы мужской стерильности наследуемые по материнскому типу – ЦМС или цитоплазматическая мужская стерильность.
- Исследовано на кукурузе, так как есть 2 типа ЦМС: техасский (Т), молдавский (S).

Гельминтоспориоз листьев



Генетика митохондрий

Длина 19659 п.о.

13 белков аэробного дыхания, 22 тРНК, 2 типа рРНК



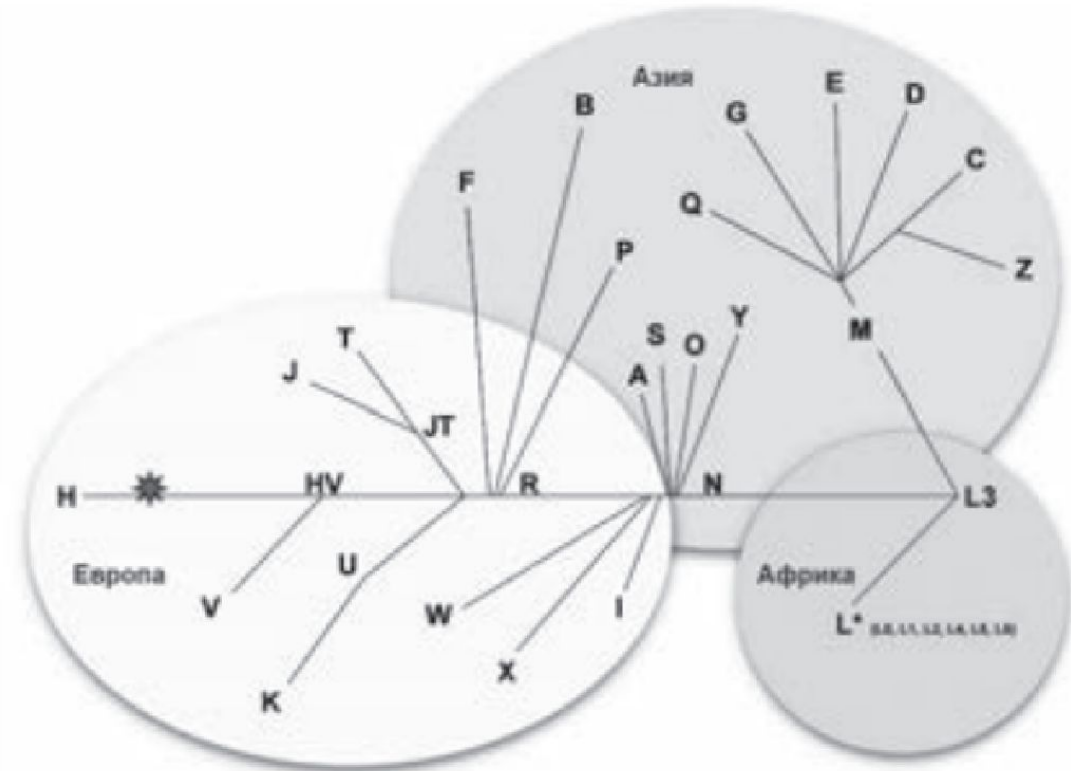
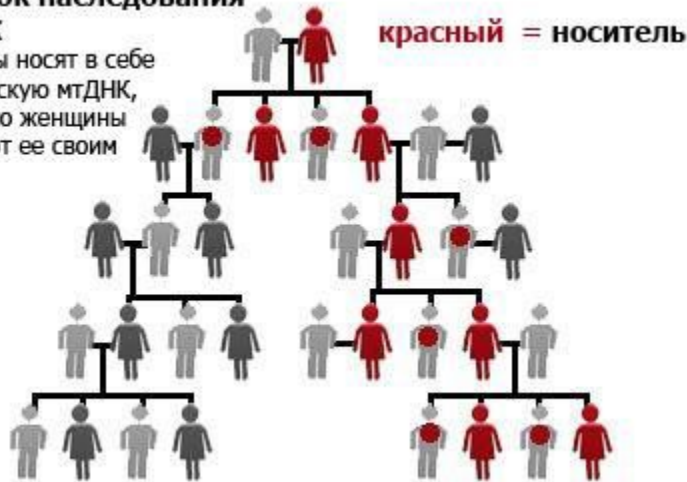
Зрительный нерв в норме



Атрофия зрительного нерва

Порядок наследования мтДНК

Мужчины носят в себе материнскую мтДНК, но только женщины передают ее своим детям



Схематичное изображение филогенетического дерева митохондриальных гаплогрупп [5]

MERRF заболевание



Синдром MERRF

Синдром MELAS

Синдром NARP

Атрофия зрительных нервов Лебера

Синдром Лея

Синдром Кернс-Сейера

Синдром Пирсона

MERRF

Клиническое наблюдение синдрома MERRF с летальным исходом

*М.Ф. Мир-Касимов, П.Л. Ануфриев, С.А. Ключников,
Н.А. Супонова, И.А. Иванова-Смоленская, Т.С. Гулевская*

В статье приведена краткая характеристика гетерогенной группы заболеваний – митохондриальной энцефалопатии. Представлено клиническое наблюдение случая миклокус-эпилепсии с “рваными красными волокнами” (синдром MERRF) с летальным исходом, верифицированной при жизни с помощью ДНК-диагностики. Резкое ухудшение состояния больной было обусловлено пищевой токсикоинфекцией. При патолого-анатомическом исследовании выявлены признаки энцефаломелопатии, миопатии и полиневропатии, формирующие симптомокомплекс, характерный для синдрома MERRF.

Ключевые слова: митохондриальная энцефалопатия, миклокус-эпилепсия, миопатия с “рваными красными волокнами”, синдром MERRF.

Миклокус-эпилепсия с “рваными красными волокнами”, или синдром MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers), относится к митохондриальным энцефалопатиям – гетерогенной группе заболеваний, обусловленных генетическими, структурными и биохимическими дефектами митохондрий с нарушениями тканевого дыхания [1–4]. Развитие синдрома MERRF этиологически связано с точковыми мутациями митохондриальной ДНК в виде замены аденина на гуанин в положении 8344 (наиболее частая мутация) или тимина на цитозин в положении 8356, описаны также и другие, более редкие варианты [5]. Мутации затрагивают ген лизинового транспортной РНК, что приводит к нарушению митохондриального синтеза обогащенных лизином белков вследствие преждевременного обрыва трансляции и развитию выраженного дефекта дыхательной цепи митохондрий с нарушением окислительно-фосфорилирования [6, 7]. Заболевание наследуется исключительно по материнской линии и может манифестировать в возрасте от 3 до 65 лет. Ранними признаками синдрома MERRF являются снижение толерантности к физической нагрузке, развитие болей в икроножных мышцах, снижение памяти и внимания. Наиболее типичные кли-

нические проявления развернутой стадии заболевания – миопатия, миклокус-эпилепсия в сочетании с мозжечковой атаксией, нейросенсорная тугоухость. При биохимическом исследовании крови и цереброспинальной жидкости нередко определяется высокий уровень лактата и пирувата. При проведении электромиографического исследования выявляются признаки миопатии с вторичными изменениями периферических нервов. Электроэнцефалография позволяет обнаружить изменения основной активности, спайк-волновые разряды, генерализованные комплексы “полиспайк–волна”, диффузные медленные волны. При нейровизуализации определяются диффузная атрофия коры и белого вещества полушарий мозга и мозжечка, кальцификация базальных ядер. Прогноз заболевания зависит от тяжести генетического дефекта (суммарного пула мутантной митохондриальной ДНК в различных органах и тканях) и колеблется в широких пределах – от стертых клинических форм до тяжелого, фатального течения.

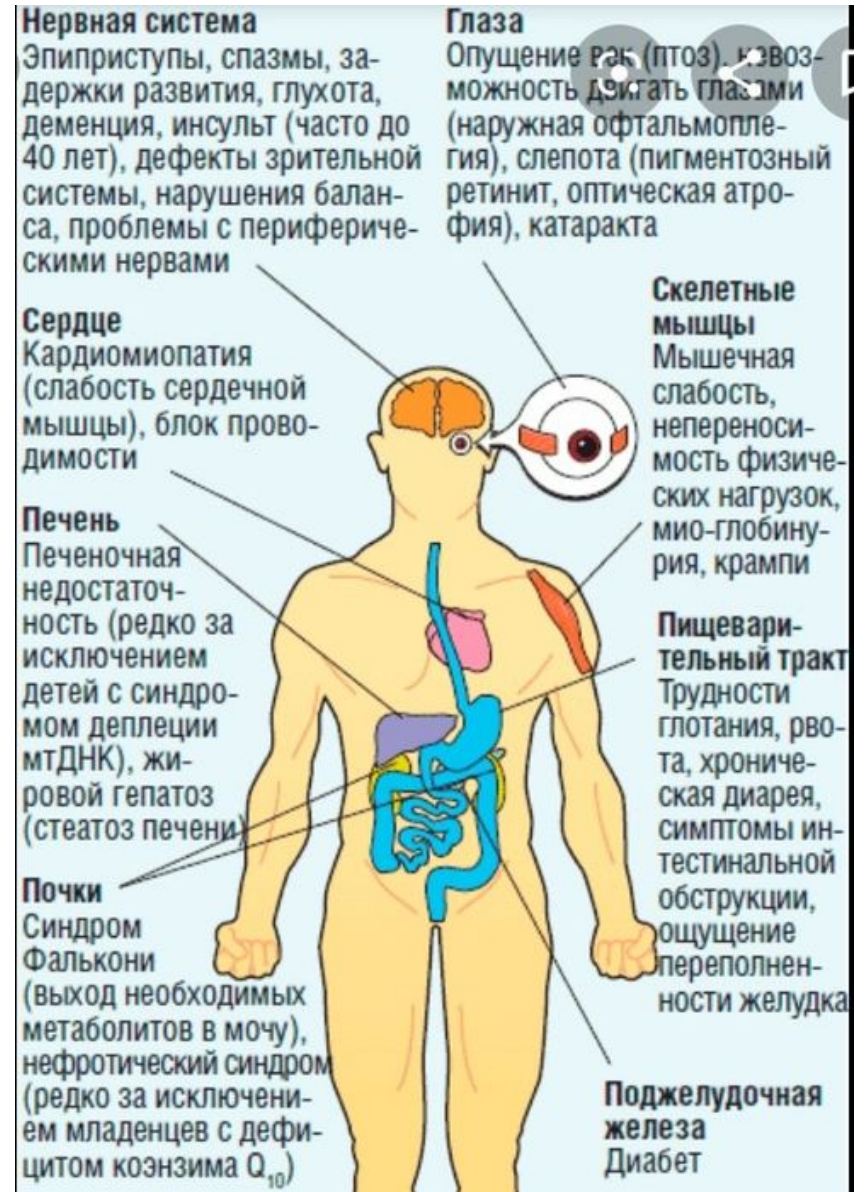
Одним из диагностических признаков синдрома MERRF, который отражен в его названии, является феномен “рваных красных волокон” (RRF), обнаруживаемый более чем в 5% мышечных волокон при исследовании биоптатов мышц с окраской гистологических срезов по методу Гомори. В основе этого феномена, как установлено при электронно-микроскопическом исследовании, лежит процесс формирования по периферии мышечного волокна комплексов дефектных митохондрий с изменениями их форм и размеров, а также конфигурации митохондриальных крист [3, 4]. Проводимые в таких случаях гистохимические реакции для выявления ферментов дыхательной цепи позволяют обнаружить дефицит цитохром с-оксидазы и субсarcolemмальную активность сукцинатдегидрогеназы, служащей маркером митохондрий, более чем в 5% мышечных волокон [8]. Следует отметить, что феномен RRF является неспецифическим признаком, он встречается при целом ряде первичных и вторичных митохондриальных забо-

Научный центр неврологии РАМН, Москва.
Мир-Асадулла Фарид оглы (Асадулла Фаридович) – мл. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии.
Павел Лазаревич Ануфриев – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии.
Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. У неврологического отделения.
Наталья Александровна Супонова – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения реабилитации и интенсивной терапии.
Ирина Анатольевна Иванова-Смоленская – профессор, зав. У неврологическим отделением.
Татьяна Сергеевна Гулевская – профессор, рук. лаборатории патологической анатомии.

MELAS

нейродегенеративное заболевание, характеризующееся проявлениями, перечисленными в названии, и сопровождается полиморфной симптоматикой — диабетом, судорогами, снижением слуха, сердечными заболеваниями, низким ростом, эндокринопатиями, непереносимостью физических нагрузок и нейропсихиатрическими отклонениями.

Синдром Пирсона



Синдром НАРП / NARP syndrome

Синонимы:	Neuropathy - ataxia - retinitis pigmentosa
Код МКБ-10:	G31.8
Orpha №	ORPHA644
MIM №	551500

Синдром НАРП расшифровывается как невропатия, атаксия и пигментный ретинит. Клинически гетерогенное состояние часто характеризуется сочетанием сенсорно-моторной нейропатии, мозжечковой атаксии и куриной слепоты.

Распространенность этого заболевания оценивается в 8 случаев на 100 000 населения.

Этот синдром наследуется по материнской линии, и обусловлен мутацией в гене мтДНК, кодирующем субъединицы АТФазы. Мутация также присутствует у 8-10% пациентов с болезнью Ли.

Клиника. Мутация гена приводит к тяжелым нарушением окислительного фосфорилирования и синтеза митохондриальных АТФ, к снижению клеточной энергии, и гибели клеток, в особенности, в тканях сильно зависящих от процесса окислительного фосфорилирования, таких как нервная ткань и сетчатка.

НАРП обычно проявляется у молодых людей. Клиническая картина включает в себя комбинацию из следующих симптомов: ранняя ретинопатия с изменениями по типу «соль с перцем», пигментный ретинит, вялость папиллярной зоны, нистагм, слепота, потеря слуха, судороги, атаксия, сенсорная нейропатия и проксимальная нейрогенная мышечная слабость, задержка развития, атрофия кортикоспинального тракта, слабоумие.

Диагноз. Данные электромиографии и проводимости нервных волокон у пациентов с синдромом НАРП свидетельствуют о периферической сенсорно-моторной нейропатии.

Ценным у таких пациентов является офтальмологическое обследование, так как в большинстве случаев выявляются ретинопатия с изменениями по типу «соль с перцем» и куриная слепота. Осмотр глазного дна выявляет множественные

Disease definition

Neuropathy, Ataxia, and Retinitis Pigmentosa (NARP) syndrome is a clinically heterogeneous progressive condition characterized by a combination of proximal neurogenic muscle weakness, sensory-motor neuropathy, ataxia, and pigmentary retinopathy.

ORPHA:644

Classification level: Disorder

Synonym(s):

Neurogenic muscle weakness-ataxia-retinitis pigmentosa syndrome

Neuropathy-ataxia-retinitis pigmentosa syndrome

Prevalence: 1-9 / 100 000

Inheritance: Mitochondrial inheritance

ness and loss of visual field. Other signs may include short stature, seizures, corticospinal tract atrophy, depression, dementia, sleep apnea, hearing loss or cardiac arrhythmias.

Etiology

NARP syndrome is caused by a m.8993T>C/G or by the recently reported heteroplasmic *de novo* c.8989G>C mutations in the subunit 6 of mitochondrial H(+)-ATPase gene (*MTATP6*). Most NARP patients have 70-90 % mutated mitochondrial DNA. The m.8993T>G mutation is also present in 8-10% of patients with Leigh syndrome when mutated mitochondrial DNA is > 90%.

Diagnostic methods

Diagnosis is based on clinical manifestations, electroretinogram, and genetic testing. Peripheral neuropathy may be demonstrated by electromyography, whereas an MRI may pick up cerebral and cerebellar atrophy in later stages. Serum lactate may be normal or elevated.

Differential diagnosis

Differential diagnosis includes maternally

© Коллектив авторов, 2014

Г.С. Овсянникова¹, И.И. Калинина¹, Д.Д. Байдильдина¹, Л.А. Хачатрян¹,
М.А. Масчан¹, Н.С. Сметанина^{1,2}

СИНДРОМ ПИРСОНА

¹ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева МЗ РФ,
²ФГБУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

В статье представлен подробный разбор клинических случаев крайне редкого заболевания детей – синдрома Пирсона (СП). Первые клинические проявления заболевания в виде анемии различной степени выраженности на первом году жизни характерны для СП, что создает определенные трудности с постановкой диагноза. Основываясь на анализе литературных данных собственных клинических наблюдений (7 больных), сформулированы диагностические критерии, позволяющие вовремя заподозрить СП и избежать назначения неадекватного лечения.

Ключевые слова: синдром Пирсона, митохондриопатия, дети, угнетение кроветворения.

The article presents the detailed analysis of clinical cases of Pearson syndrome (PS), which is an extremely rare disease in children. Early clinical features manifest as anaemia of variable severity in the first year of life, it creates some difficulties in establishing the right diagnosis. Based on literature data and own clinical observations (7 patients), the diagnostic criteria are formulated allowing to suspect PS in time and to avoid inadequate treatment.

Key words: Pearson syndrome, mitochondriopathy, children, hematopoiesis depression.

Синдром Пирсона (СП) – мультисистемное заболевание с преобладающим вовлечением кишечника, поджелудочной железы (ПЖ) и печени, развивающееся вследствие дефекта митохондриальной ДНК (мтДНК). Основные симптомы данного заболевания и впервые описаны в 1979 г. проф. Говардом соном (Н.А. Pearson) и включали в себя рефрентную сидеробластную анемию, вакуолизацию клеток гемопоэтических предшественниц в мозге, экзокринную дисфункцию ПЖ, характерным ранним дебютом заболевания, но в возрасте до 1 года [1]. 10 лет спустя у пациентов с данным симптомкомплексом был выявлен молекулярно-генетический дефект в виде крупной делеции

в геноме митохондрий, что позволило отнести данное заболевание к митохондриопатиям [2].

Митохондриальные болезни – группа наследственных заболеваний, связанных с дефектами функционирования митохондрий, приводящими к нарушениям энергетического метаболизма в клетках. Функции митохондрий контролируются как ядерной (ядДНК), так и мтДНК. Последняя кодирует рибосомальную и транспортную РНК а также некоторые субъединицы электронной дыхательной цепи.

В каждой клетке содержатся сотни копий мтДНК, так как каждая митохондрия включает в себя несколько (от 2 до 10) идентичных копий ДНК, а в каждой клетке содержится множество митохондрий. Мутация может возникать во все-



ПСИХИАТРИЯ И НЕВРОЛОГИЯ

М.М. ЛЕПЕСОВА, Б.Д. МЫРЗАЛИЕВА,
Н.А. КУРМАНБЕКОВА, Э.М. ВАНСОВА,
П.Р. АЙТБАЕВА

Казахский медицинский университет
непрерывного образования
г.Алматы, Казахстан

УДК 616.8-056.7

Митохондриальные заболевания – сложная гетерогенная группа наследственных заболеваний и патологических состояний, обусловленные нарушениями структуры, функции митохондрий и тканевого дыхания. В связи с полиорганным поражением, участием нервной и мышечной ткани, трудностью диагностики и особенностями лечения выделяют их как самыми важными разделами в детской неврологии. В данной статье рассматривается клиническое наблюдение пациента, у которого не исключается митохондриальное заболевание, а именно синдром Ли. Отмечены начальные проявления болезни, а так же результаты клинико-лабораторных и инструментальных данных. Генетическое исследование не проводилось.

Ключевые слова: митохондриальные заболевания, подострая некротизирующая энцефаломиелопатия, синдром Ли, нарушения обмена.

Синдром Ли (СЛ) или подострая некротизирующая энцефаломиелопатия – редкое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, проявляющееся в раннем детском возрасте и характеризующееся симптомами поражения серого вещества головного мозга.[1] Распространенность при рождении составляет примерно 1: 36 000 случаев [3]. Синдром Ли (Ли, Leigh) является генетически гетерогенным заболеванием: к его возникновению приводят мутации в генах, кодирующих белки энергетического обмена, в том числе белки комплексов I, II, III, IV, V

ВЕСТНИК КазНМУ №2-2016

PSYCHIATRY AND NEUROLOGY

ПОДОСТРАЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩАЯ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛОПАТИЯ – СИНДРОМ ЛЕЯ. СЛОЖНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

случаях – остра. При манифестации на первом году жизни происходит утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, развивается диффузная мышечная гипотония, появляются нарушения вскармливания (слабость сосания, отказ от еды, необъяснимые рвоты), повышенная возбудимость или сонливость, эпилептические судороги, преимущественно миоклонического характера. При начале заболевания на 2-ом году жизни ведущими синдромами являются задержка моторного развития, мозжечковые расстройства, большие дети начинают постепенно утрачивать ранее приобретенные

Контактная информация:

Овсянникова Галина Сергеевна – научный сотрудник отдела оптимизации лечения генетических заболеваний ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ, адрес: 117997 г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70, доб. 1712, E-mail: galina.ovsaynnikova@fecho-moscow.ru
Статья поступила 4.02.14, принята к печати 25.06.14.



УДК 616.74-009.54:616.831+616-008.6

ПОНОМАРЕНКО Е.Н.¹КУШНИР Г.М.²НОВИКОВ Н.Ю.³¹ Евпаторийская городская больница № 1² Кафедра нервных болезней с курсом неврологии ФПО Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского³ Кафедра анатомической патологии с секционным курсом Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОМИОПАТИИ (СИНДРОМ КЕРНСА — СЕЙРА)

Резюме. В статье изложены современные представления об этиологии, патогенезе, клинических особенностях и диагностических критериях одной из форм митохондриальной энцефаломиопатии — синдрома Кернса — Сейра. Представлено наблюдение пациентки с неполным вариантом синдрома Кернса — Сейра. Обсуждаются сложности диагностики и круг дифференциально-диагностического поиска.

Ключевые слова: митохондриальная энцефаломиопатия, синдром Кернса — Сейра.

Митохондриальные болезни могут быть охарактеризованы как гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими, структурно-биохимическими дефектами митохондрий, что сопровождается нарушением тканевого дыхания [1, 4, 5, 7, 14, 15].

Митохондрии выполняют много функций, однако их основная задача — образование и накопление молекул АТФ в биохимических циклах клеточного дыхания. Нарушения функций ведут к недостаточности энергообеспечения клеток, нарушению многих других важных обменных процессов, развитию клеточного повреждения вплоть до гибели клетки [6, 8, 9, 11].

В митохондриях синтез белков кодируется двумя ге-

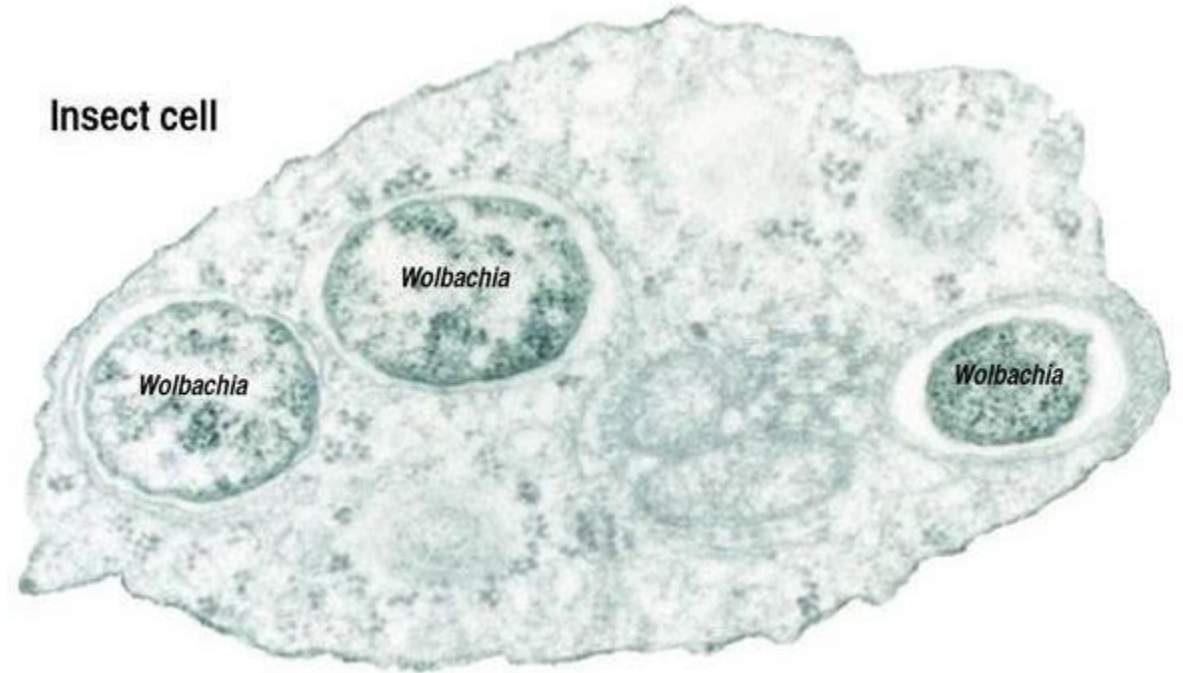
проявляется как спорадический случай. По последним данным, совокупная частота наследственных болезней, связанных с мутациями мтДНК, достигает 1 : 5000 человек общего населения.

Если мутация происходит в ядерном гене, кодирующем синтез митохондриального белка, заболевание передается по классическим менделевским законам [1].

При митохондриальных заболеваниях зачастую в первые годы жизни больного отсутствуют какие-либо клинические проявления, что связано с гетероплазмией (наличием в клетках как нормальной, так и мутантной мтДНК) [16]. При возрастании мутантных копий мтДНК и превышении критиче-

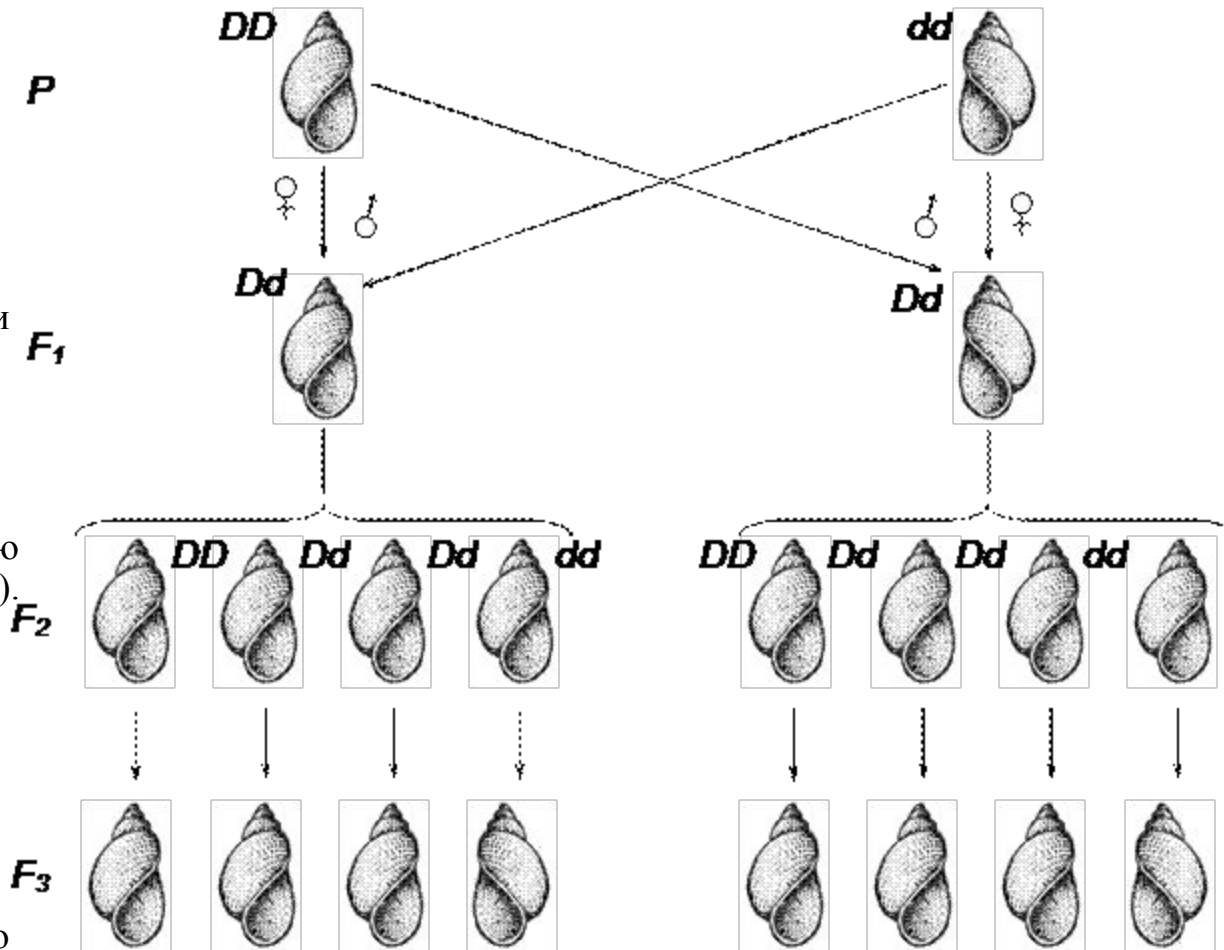
Наследование симбионтов, паразитов, вирусов

- Наличие у *D. melanogaster* бессамцовой линии. Заражение спирохетами, убивающими мужские эмбрионы. Самки – носители инфекционного начала.
- Бактерии рода *Wolbachia* у насекомых.
- Вирусная наследственность: у дрозофил повышенная чувствительность к CO₂ у определенных линий, наследуемая по материнской ветке. Причина: сигма-вирус (РНК-содержащий)



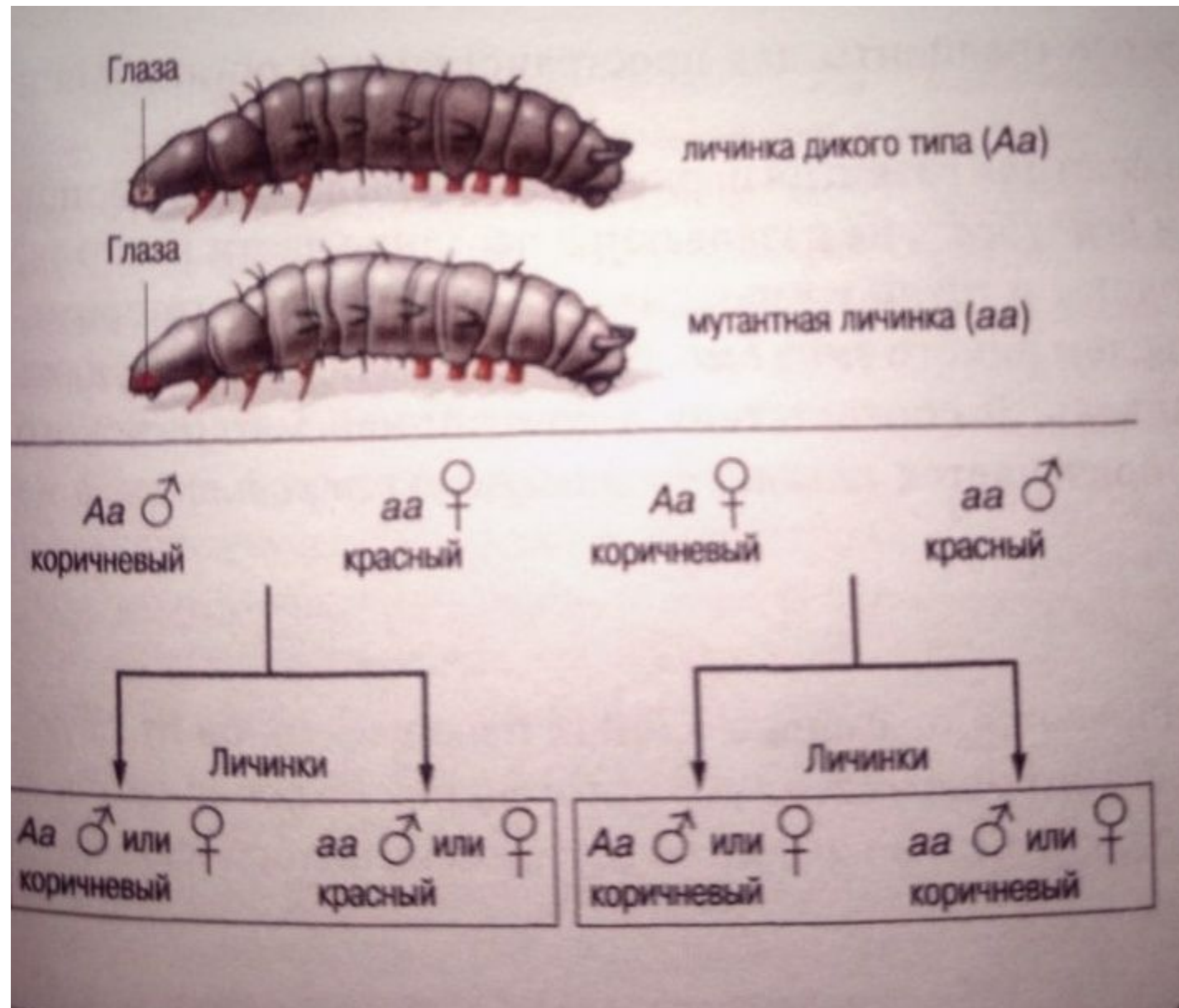
Собственно цитоплазматическое наследование

- Проявление признака – направление закручивания раковины у прудовика – как бы отстает на поколение от генотипической формулы. Решающую роль в таком отставании играет генотип матери, определяющий прежде всего свойства цитоплазмы яйцеклетки, от которого и зависит направление закручивания раковины. Такое явление получило название **предетерминации** цитоплазмы генотипом матери, или материнского эффекта.
- У некоторых линий раковина образует завиток по часовой стрелке (декстральный), у других линий этот завиток направлен против движения часовой стрелки (синистральный). Декстральный (правозакрученный) завиток контролируется доминантной аллелью (D), синистральный (левозакрученный) – рецессивным аллелем (d). При реципрокных скрещиваниях улиток этих линий раковина у F_1 всегда бывает того типа, какой был у матери.
- От самооплодотворения гетерозиготных форм F_1 (Dd) в обоих скрещиваниях все потомки F_2 обладают декстральным завитком (правозакрученным), хотя гибриды F_1 (материнские формы) различались по фенотипу. Когда было исследовано потомство от каждой особи в отдельности, то выяснилось, что $\frac{1}{4}$ семей имели левый завиток, $\frac{3}{4}$ - правый. Простое менделевское расщепление по данной паре признаков выявилось не в F_2 , а только в F_3 . При этом типе наследования фенотип потомков соответствует генотипу матери, а не генотипу зигот, из которых они развиваются. Это может быть только при допущении, что данный признак предопределяется генотипом материнского организма в цитоплазме яйца в процессе его развития.



Пищевая МОЛЬ

Кинуренин-
производное
триптофана



Прионы

В 1967 была предложена так называемая "**белковая**" гипотеза, согласно которой инфекционный агент, вызывающий эти заболевания и получивший позже название "прион", представляет собой обычный клеточный белок, принявший особое конформационное состояние. Проникновение прионов в клетку приводит к нарушению конформации синтезируемого клеткой прионного белка, нарушению функции клетки и дальнейшему накоплению прионов, способному самоподдерживаться за счет автокаталитического механизма. Фактически прионы являются генетическим детерминантом белковой природы.

Основные свойства прионных белков - способность к агрегации и к возникновению *de novo*, наличие множества патологических конформационных вариантов и наследование патологической конформации. Для прионных полимеров характерна также устойчивость к денатурирующим агентам и некоторым протеазам (например химотрипсину). Последнее свойство проявляют и амилоидные агрегаты, однако они не наследуются и не инфекционны. Конформационных вариантов для них тоже пока не выявлено.

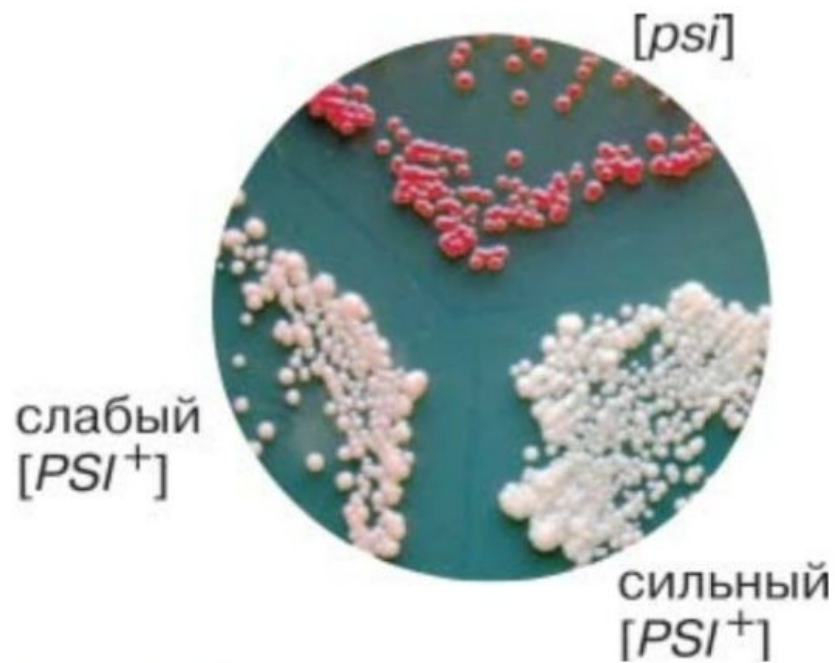


Рис. 4. Колонии дрожжей, несущих разные «по силе» варианты $[PSI^+]$, отличаются по фенотипу.

Приведены фотографии колоний штамма $[psi^-]$ и колоний, содержащих сильный и слабый варианты $[PSI^+]$.

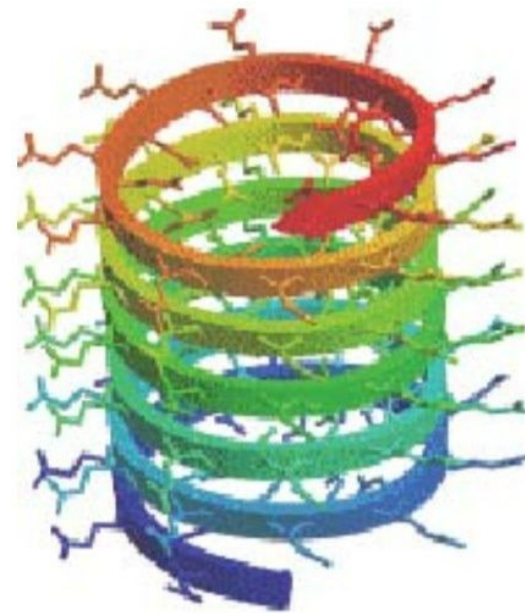


Рис. 5. Схематическое изображение фрагмента нанотрубочки, образованной прионным доменом Sup35.

Основная цепь полипептида представлена в виде ленты, боковые цепи, обращенные внутрь и наружу нанотрубочки, представлены зигзагами (рис. из [83]).

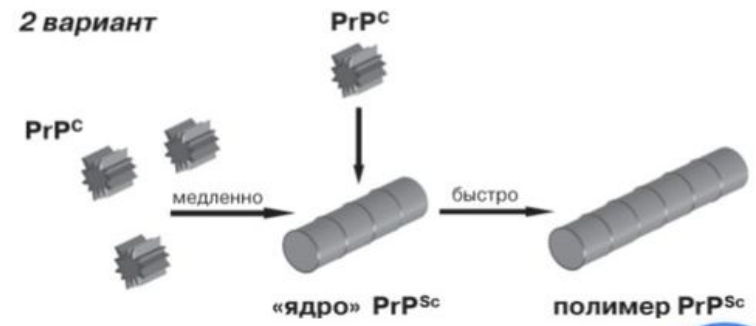
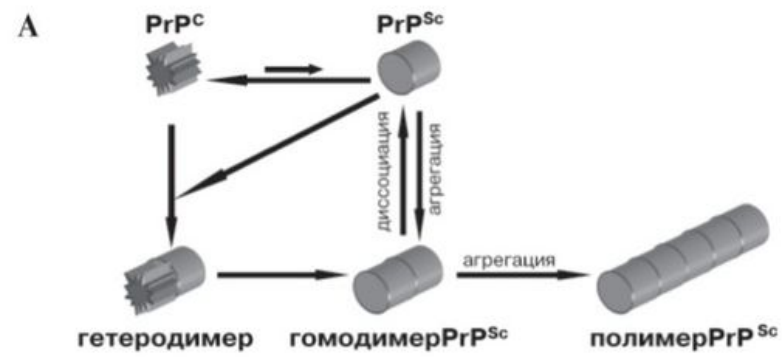


Рис. 1. Модели прионного перехода.

А – гетеродимерная модель.

Б – два варианта полимеризационной модели. Образование происходит медленно, процесс полимеризации – быстро.

