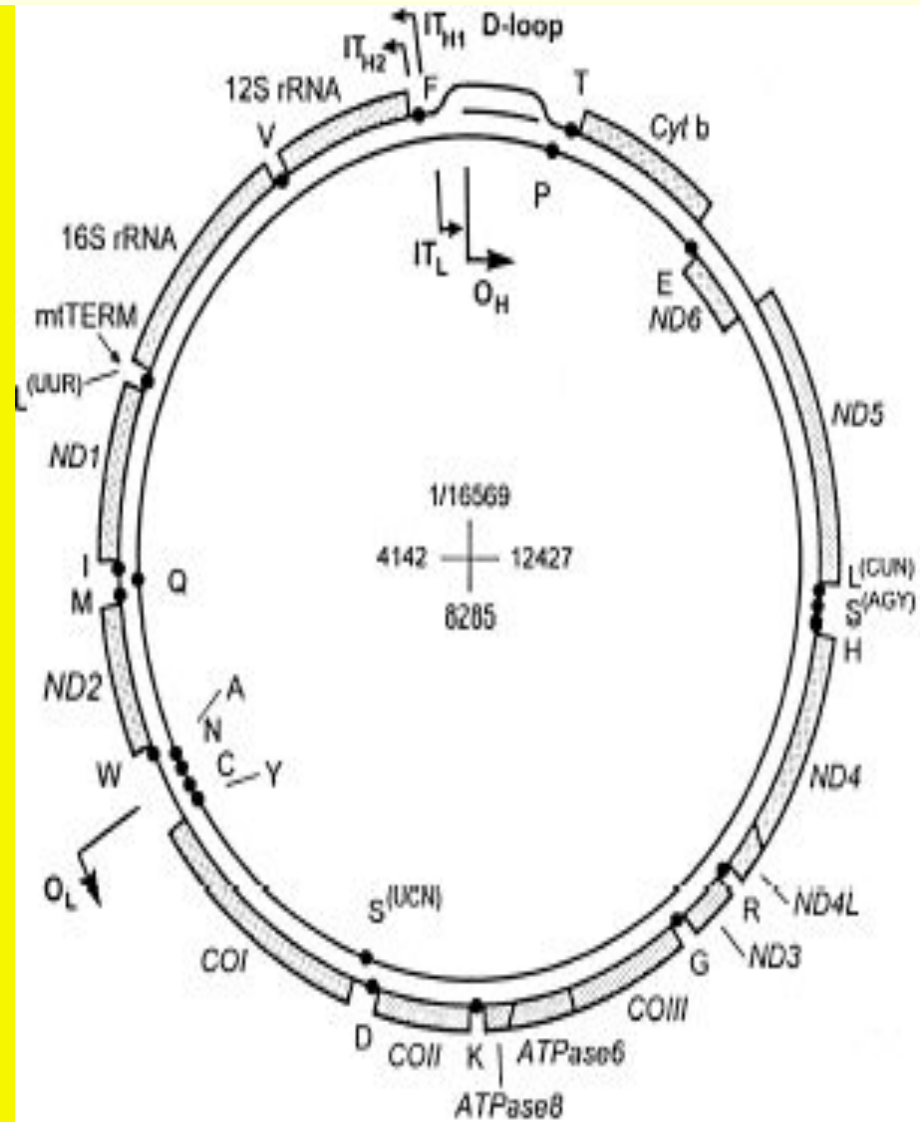
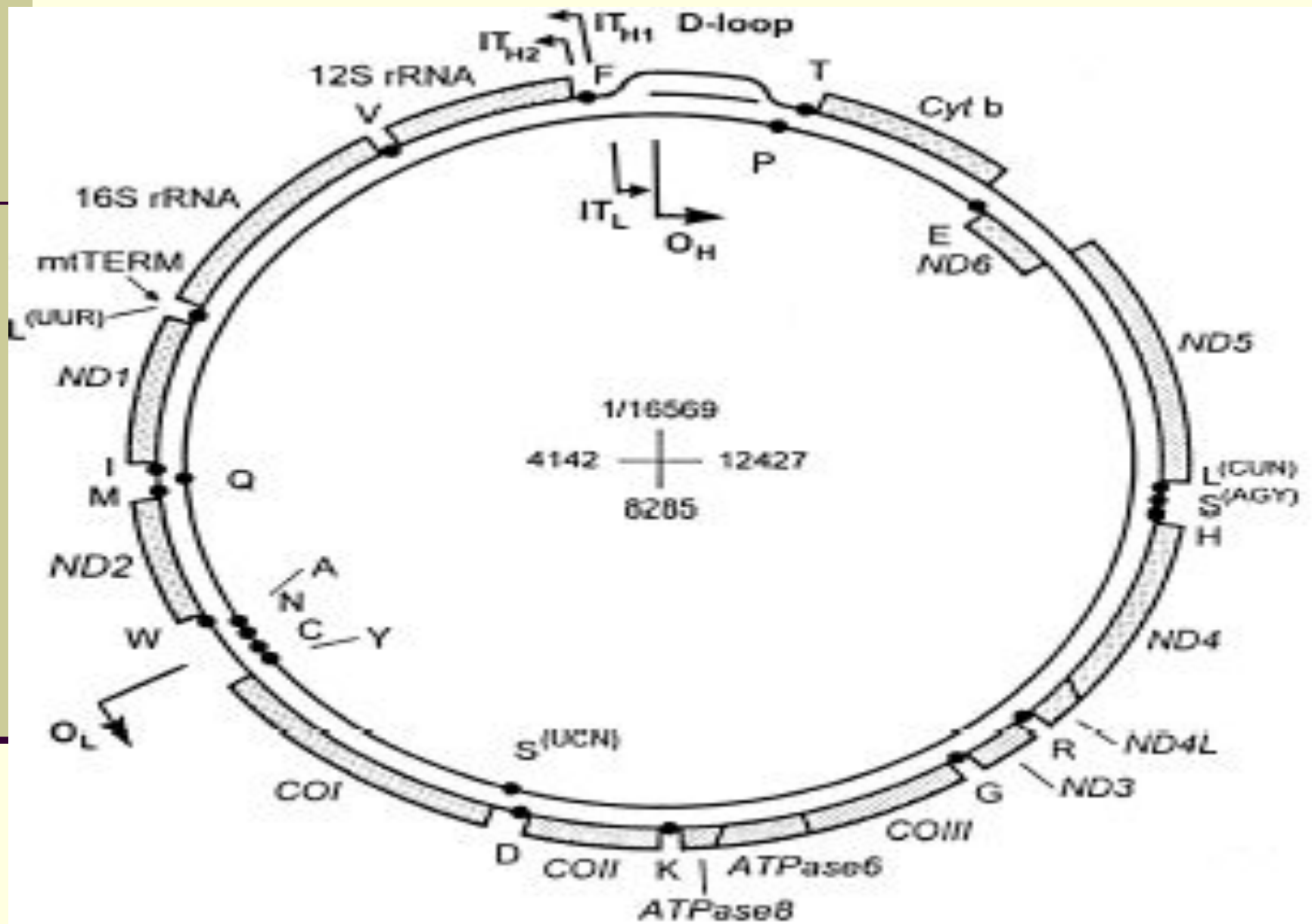


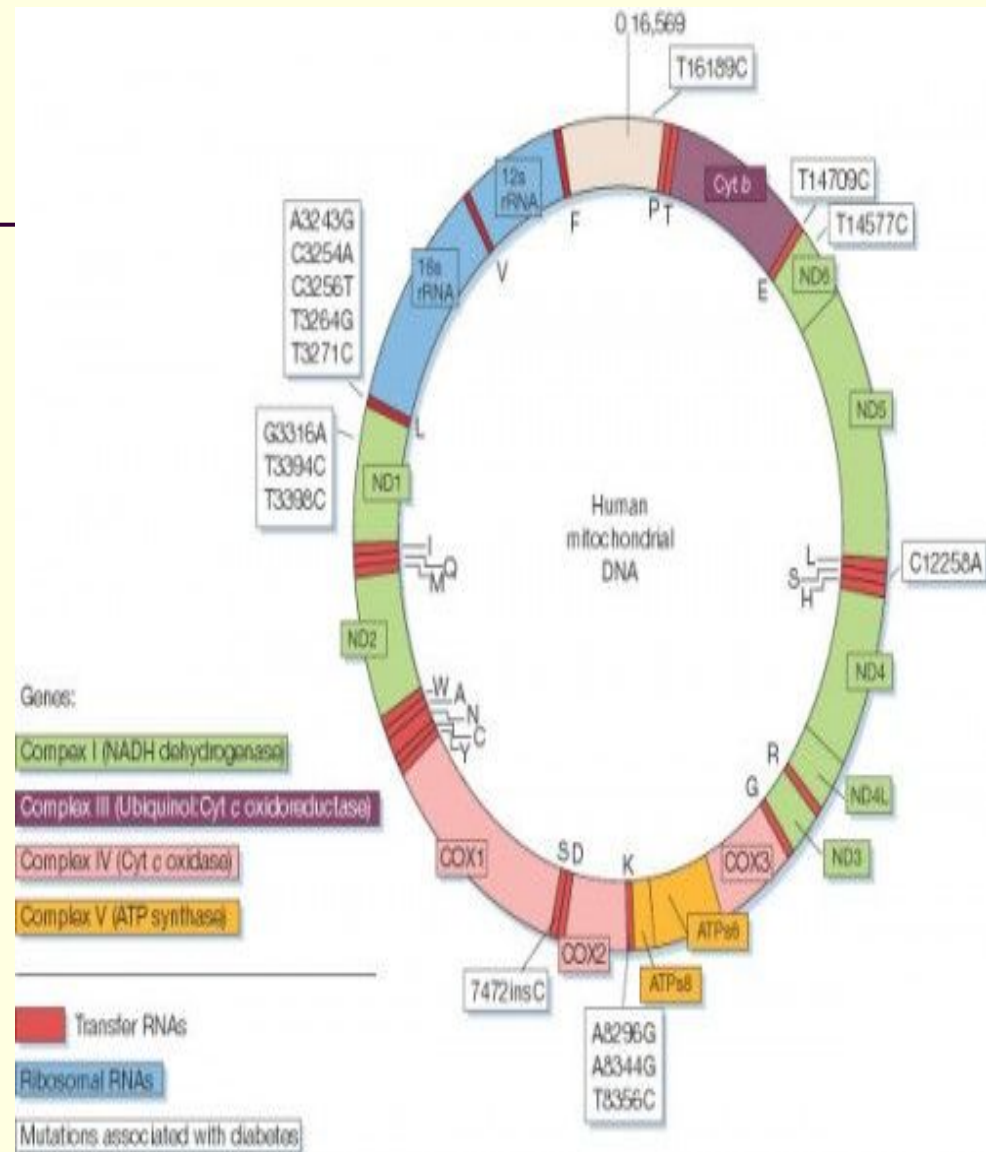
Митохондриальный геном

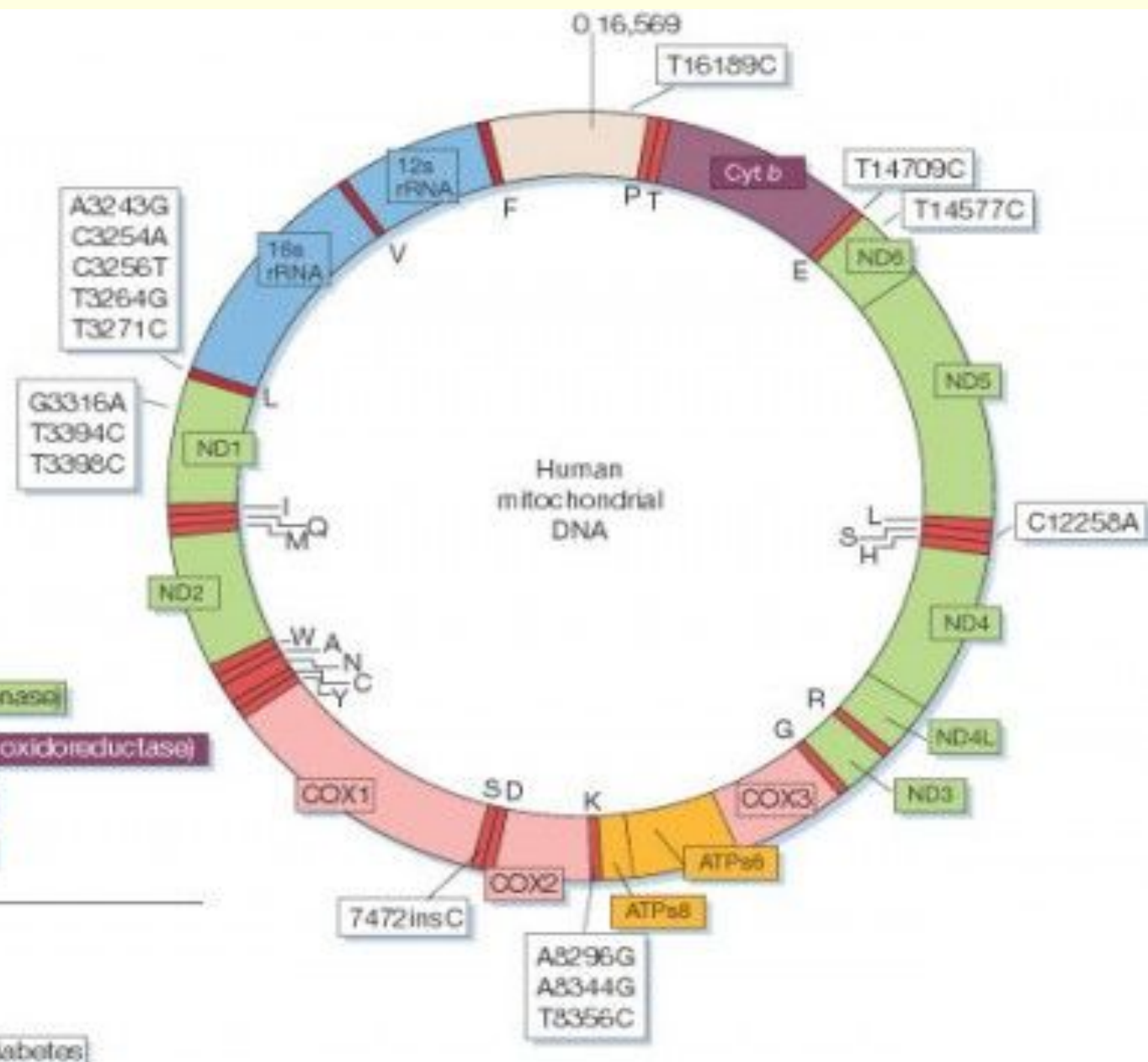
Митохондриальный геном в клетках человека представлен множеством кольцевых, двунитевых молекул ДНК. Одна молекула мтДНК имеет размер 16599 пар оснований (п. о.) и содержит 13 генов, кодирующих белки-субъединицы ферментных комплексов системы окислительного фосфорилирования.





В структуру мтДНК также входят 2 гена рРНК и 22 гена тРНК, которые необходимы для производства этих белков. мтДНК несет последовательность размером около одной тысячи п.н., так называемую Д-петлю (D-loop).





Genes:

Complex I (NADH dehydrogenase)

Complex III (Ubiquinol:Cyt c oxidoreductase)

Complex IV (Cyt c oxidase)

Complex V (ATP synthase)

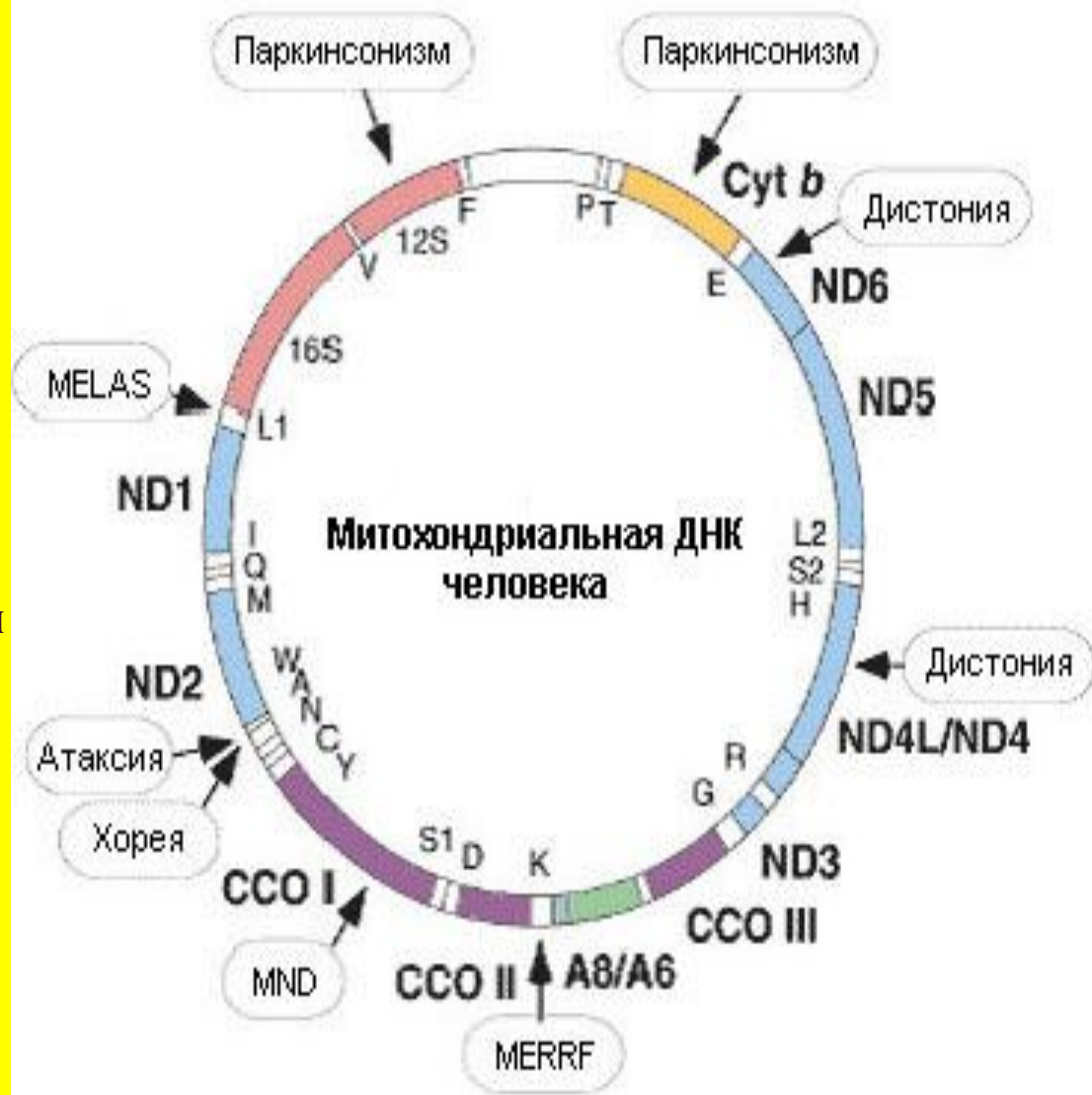
Transfer RNAs

Ribosomal RNAs

Mutations associated with diabetes

Гены, связанные с митохондриальными болезнями — синдромом MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды), синдромом MERRF (миоклонус-эпилепсия с разорванными красными волокнами) и нейродегенеративными заболеваниями, такими как атаксия (расстройство координации движений), хорей, дистония, заболевания двигательных нейронов (MND, motor neuron disease) и паркинсонизм.

с сайта www.innovitaresearch.org



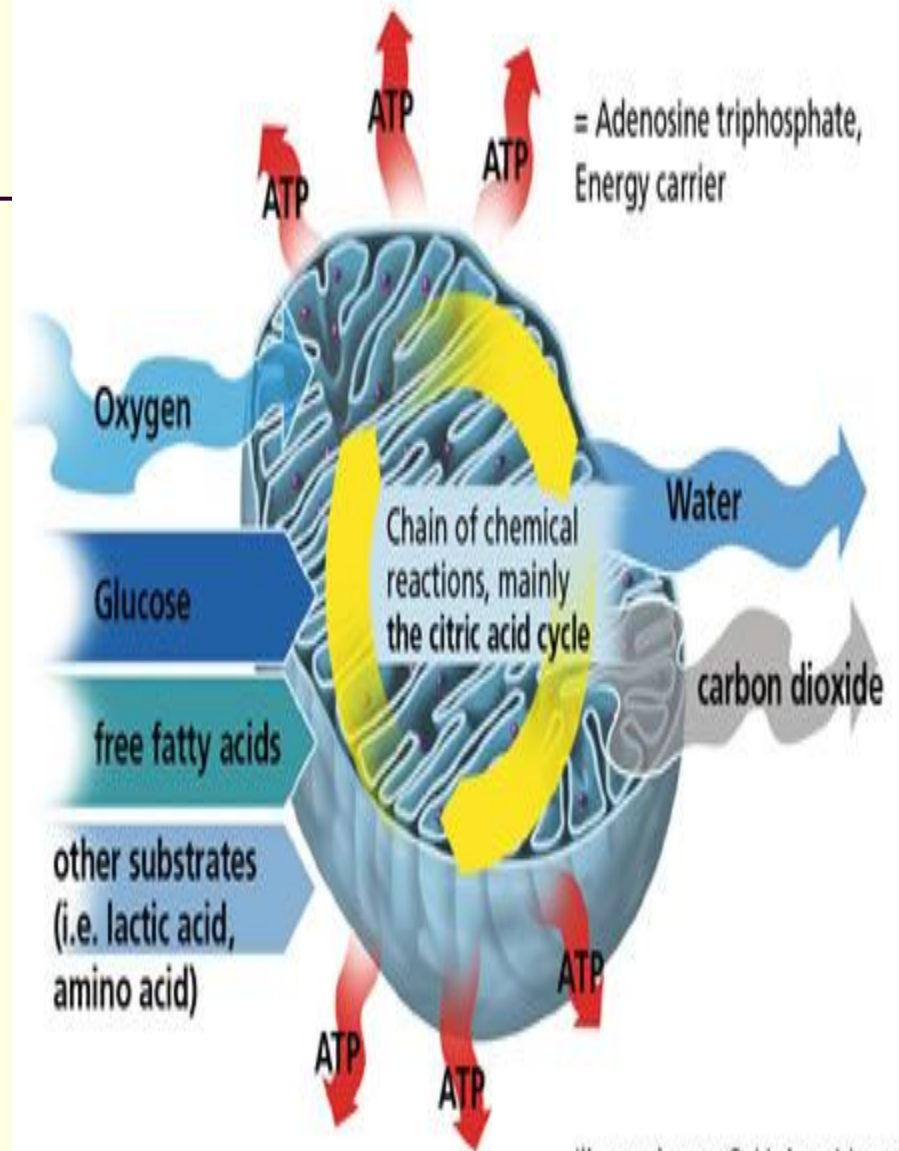
Митохондриальные болезни

Затрагивают гены митохондрий.

Известно около 30 болезней.

Синдром Лебера (1988) - проявляется быстрым развитием атрофии зрительных нервов, которая ведет к слепоте.

Синдром Пирсона (1989) - вялость, нарушения со стороны крови, поджелудочной железы.



Illustrations: © Holger Vanselow



7 days



9 months



3 years



6 years

A. Deletion 5p-: cri-du-chat syndrome

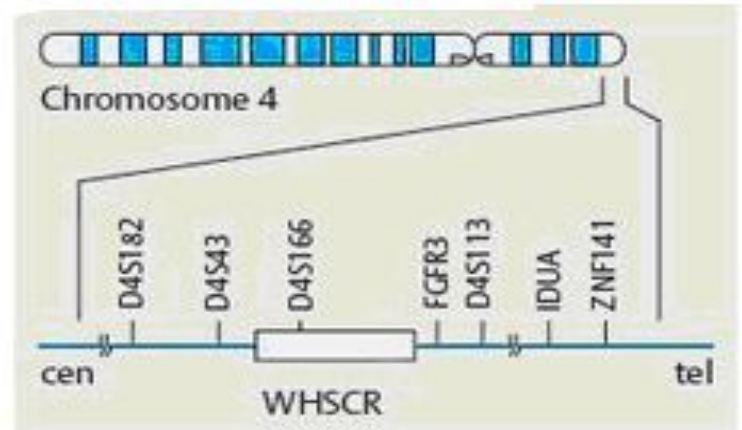


1. Age: 1 1/4 years



2. Age: 4 years

B. Deletion 4p-: Wolf-Hirschhorn syndrome



3. Scheme of physical map of 4p16

Подавление транскрипции и репликации и mDNK человека

J.-W. Taanman / Biochimica et Biophysica Acta 1410 (1999) 103–123

107

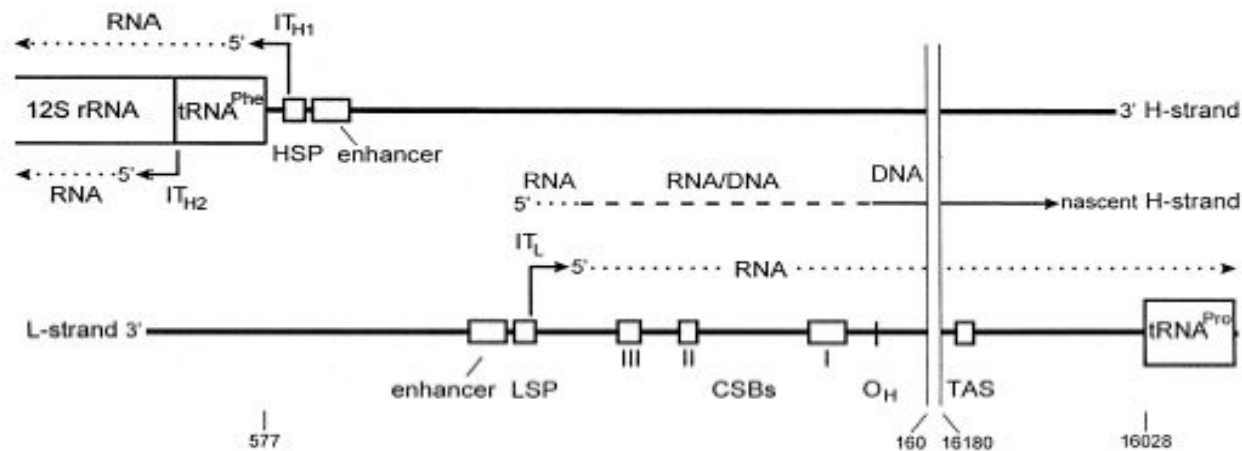
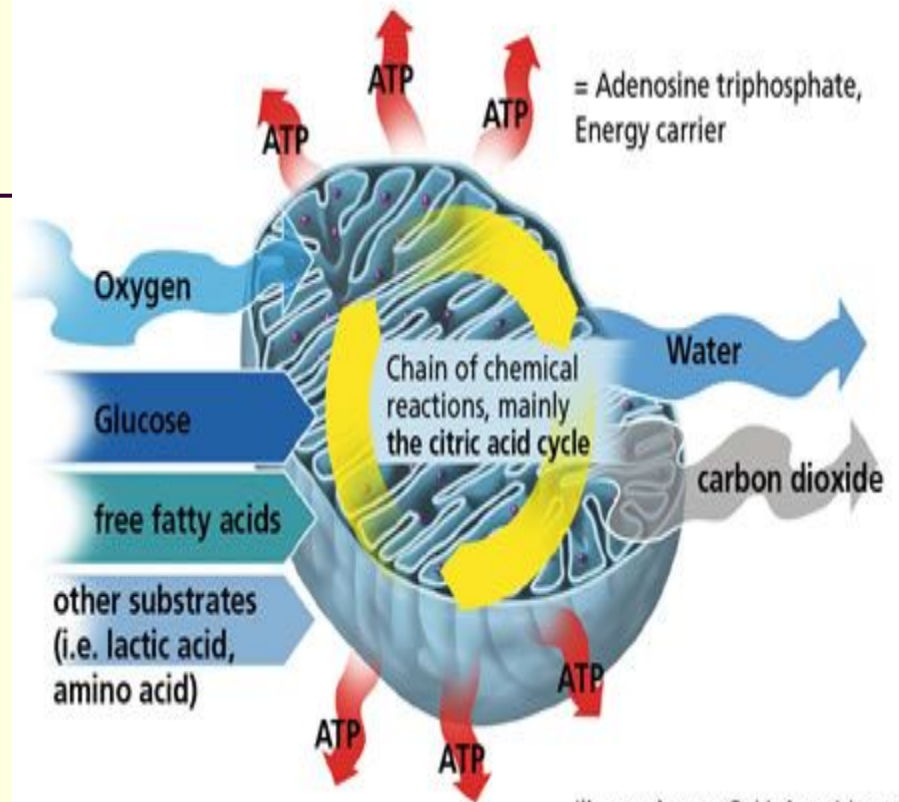


Fig. 2. Schematic representation of the initiation of transcription and replication of human mtDNA. The genes encoding 12S rRNA, tRNA^{Phe} and tRNA^{Pro} are indicated with boxes on the H- and L-strands. Transcription initiation sites and direction of synthesis are indicated by bent arrows, dotted lines represent synthesised RNA. In the D-loop region (the 1118-bp sequence between nucleotides 577 and 16028), two major transcription initiation sites are present. Transcription initiation site IT_{H1}, encompassed by the H-strand promoter (HSP), directs the transcription of the H-strand, whereas transcription initiation site IT_L, encompassed by the L-strand promoter (LSP), directs the transcription of the L-strand. A second, minor transcription initiation site (IT_{H2}) for H-strand transcription is located in the gene for tRNA^{Phe} near the boundary with the 12S rRNA gene. Enhancer elements upstream of the HSP and LSP that are known to bind the mitochondrial transcription factor mtTFA are indicated. A short (RNA) transcript originating at IT_L serves as a primer for replication of the (leading) H-strand. Transitions from RNA to DNA occur within the dashed line, in the region around the conserved sequence blocks (CSBs) I, II and III. O_H is the origin of H-strand synthesis. Short DNA strands that are part of the triplex D-loop structure terminate near the termination-associated sequence (TAS).

мтДНК
наследуется
исключительно
по материнской
линии без
гомологичной
рекомбинации с
мтДНК мужских
половых клеток

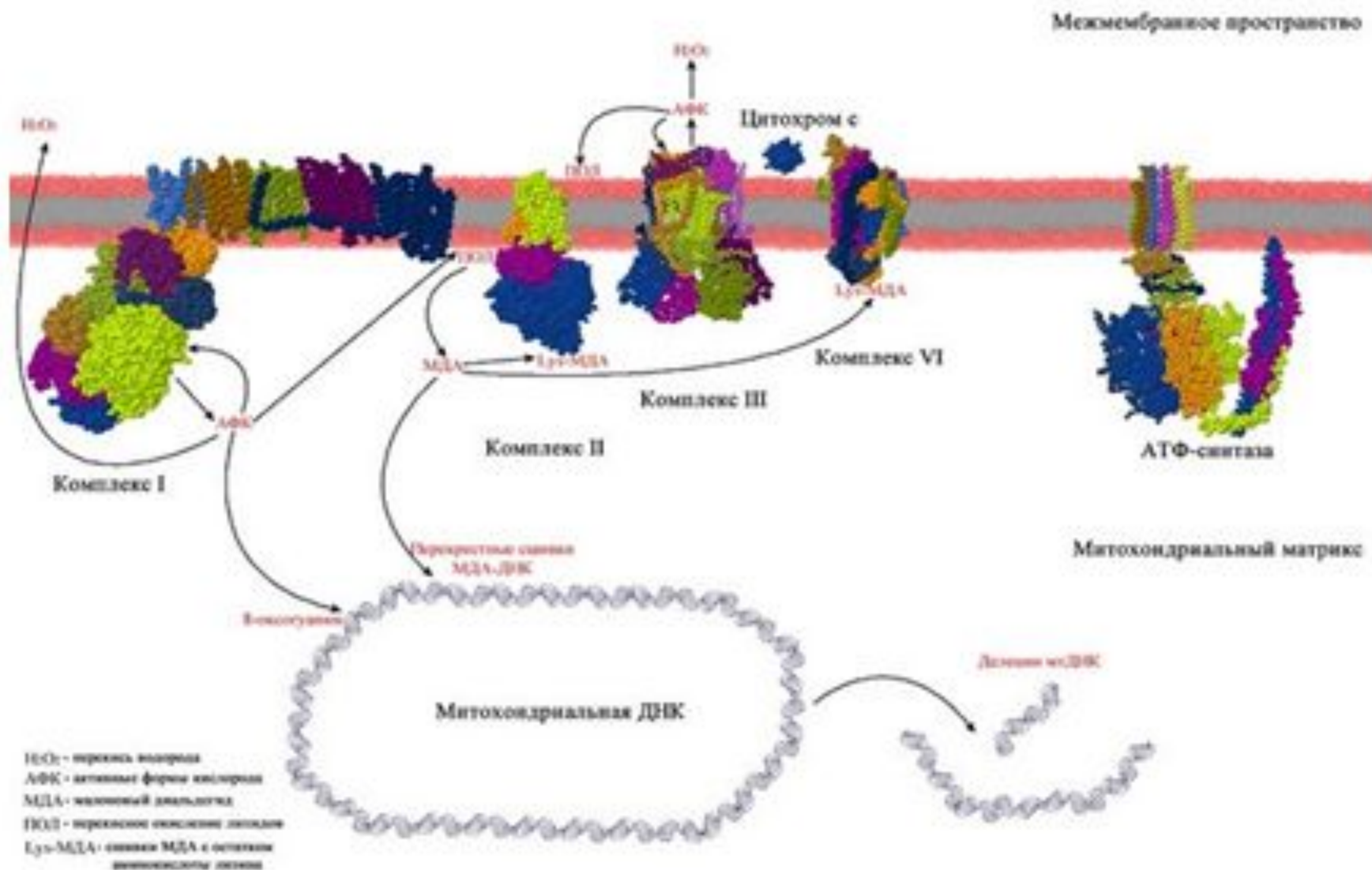


Illustrations: © Holger Vanselow

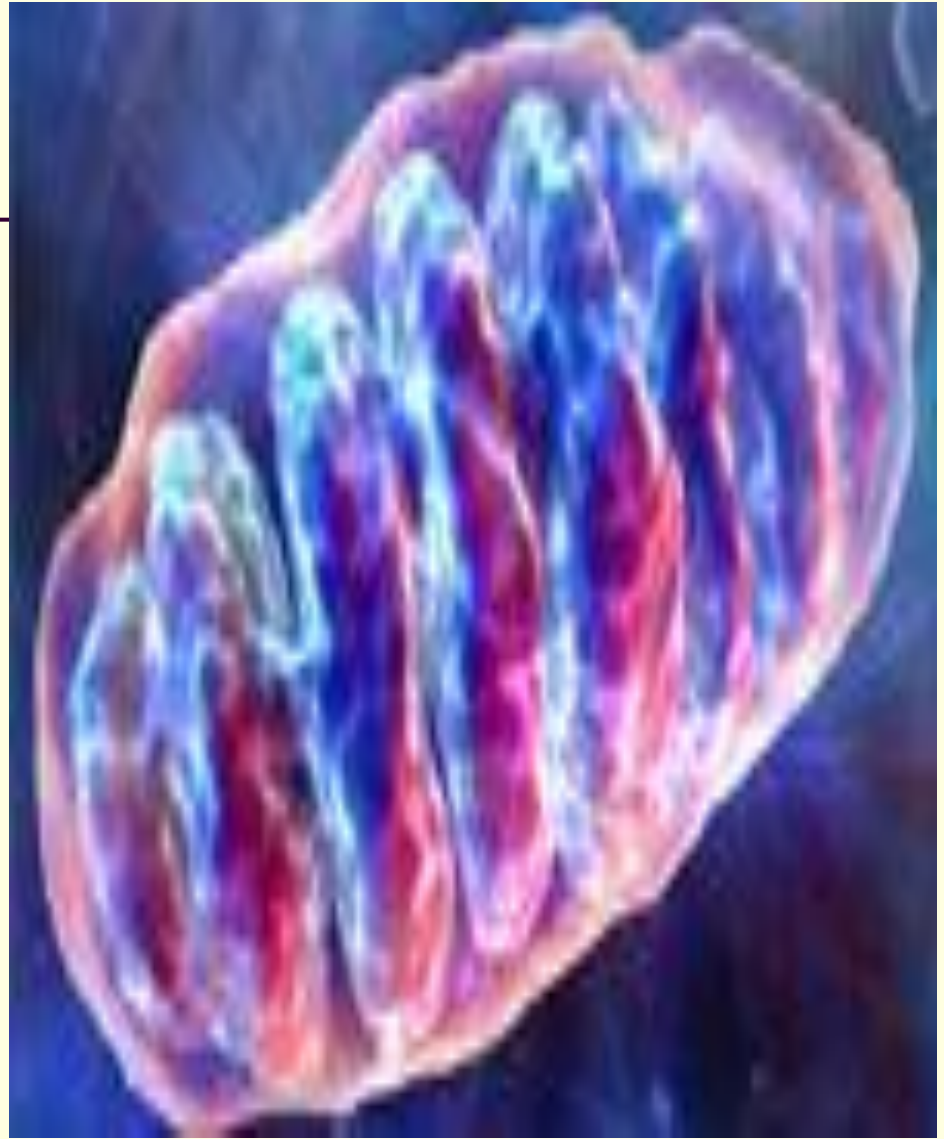
■ мтДНК связана с матриксом и внутренней мембраной митохондрии, поэтому является объектом постоянного воздействия активных форм кислорода (АФК)



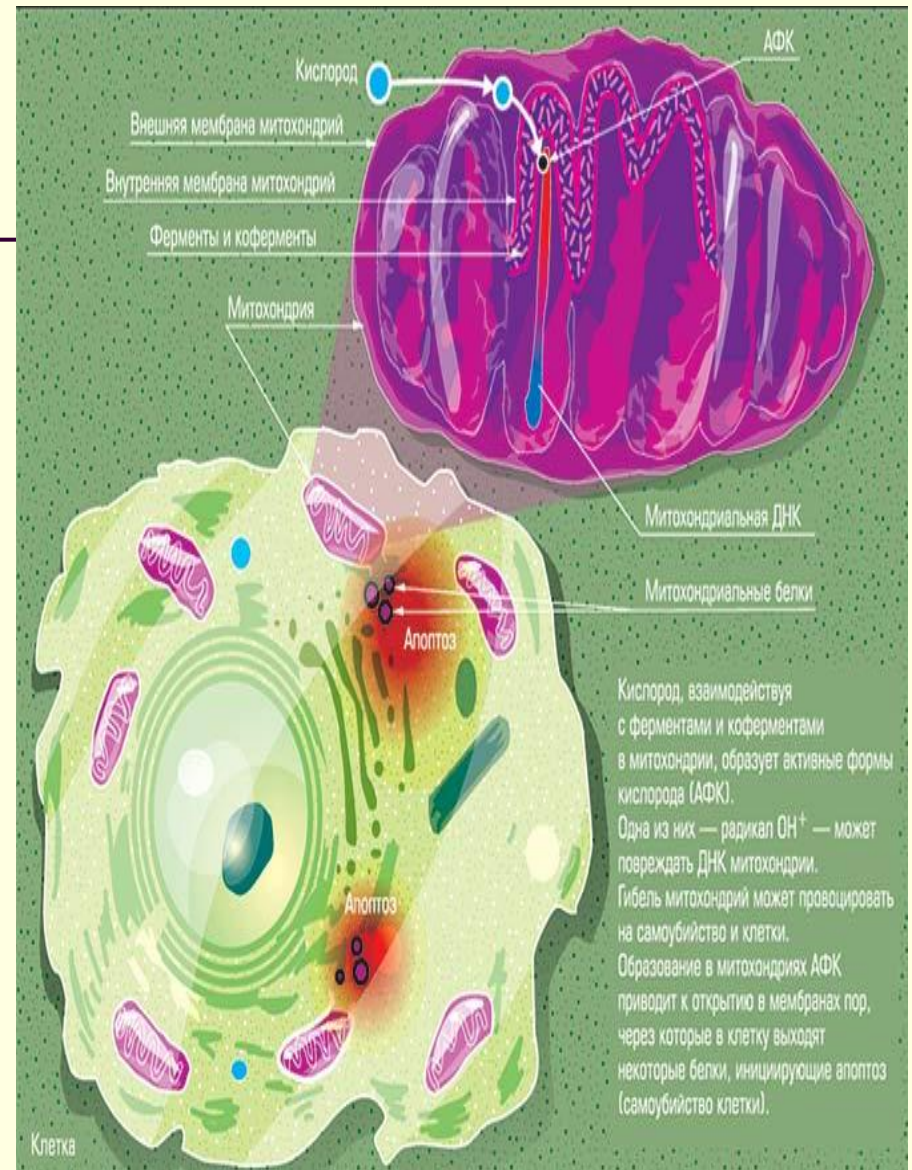
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В МИТОХОНДРИЯХ



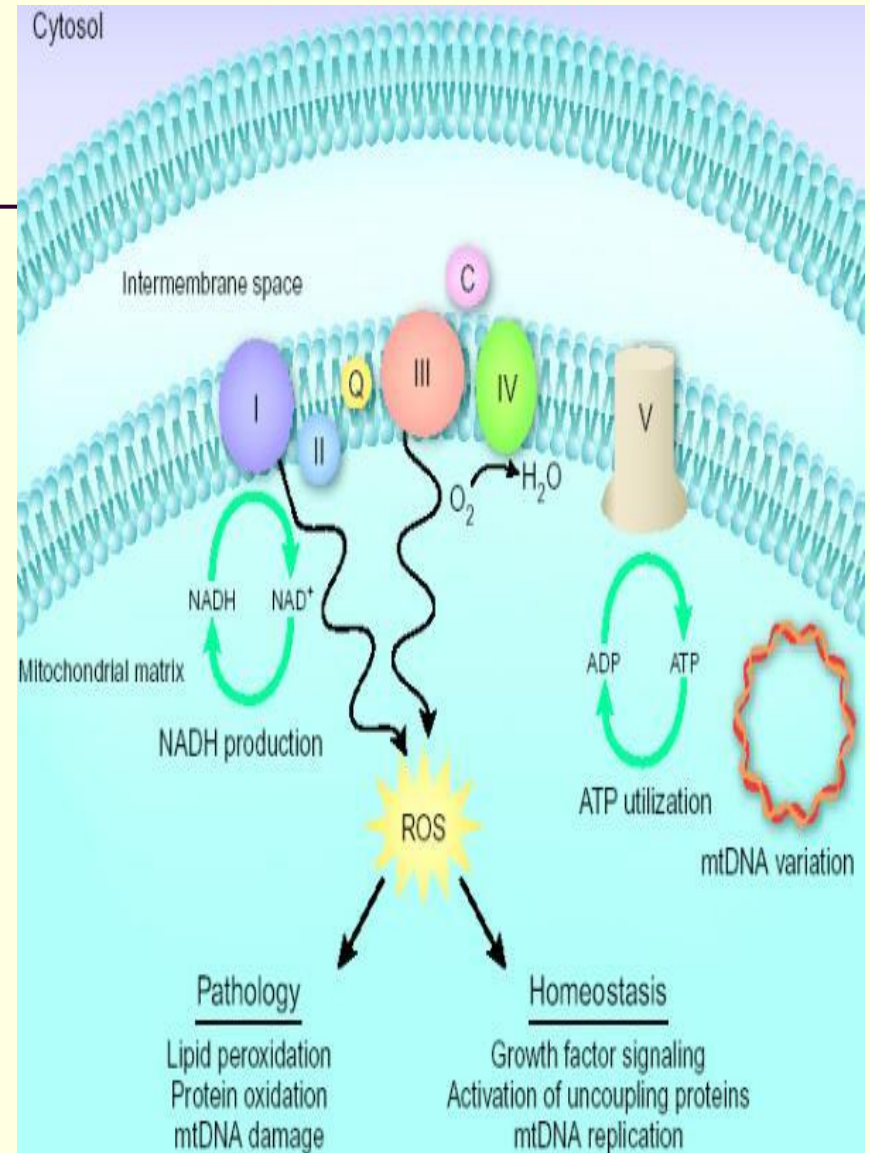
Действие АФК на мтДНК приводит к ее повреждению и закреплению мутационных событий в последующих кругах репликации. В мтДНК частота эндогенных окислительных повреждений в 10-20 раз выше, чем в яДНК



После воздействия ионизирующей радиации или алкогольного окислительного стресса, в мтДНК клеток человека и животных образуется в несколько раз больше повреждений, чем в яДНК.



Накопление мутационных нарушений или структурных первичных повреждений в мтДНК связано с тем, что в митохондриях системы репарации ДНК функционируют менее эффективно, чем в ядрах клеток



**Активность
системы
репарации
значительно
снижается в
митохондриях
половых и
соматических
клеток организма
с возрастом.**

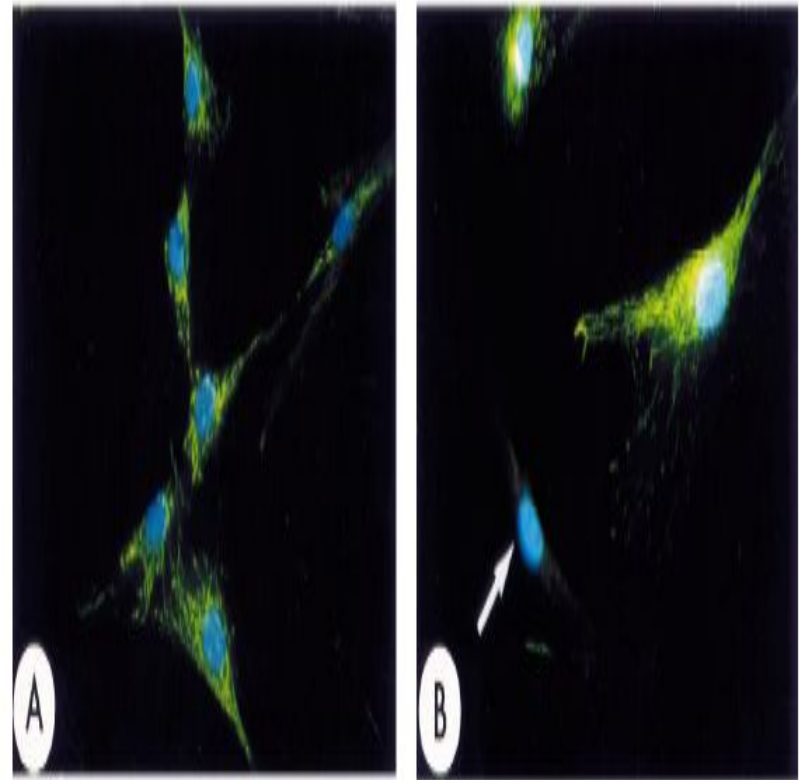


Fig. 3. Comparison of the expression of the mtDNA-encoded subunit I of cytochrome *c* oxidase in a control fibroblast culture (A) with that in a fibroblast culture from a patient with MELAS (B). More than 95% of the patient's mtDNA molecules harboured the tRNA^{Leu(UUR)} A3243G mutation. The presence of subunit I was visualised with fluorescein isothiocyanate (FITC)-labelled antibodies (green fluorescence), while the cell nuclei were counter-stained with 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI; blue fluorescence) [133]. A patient's cell not expressing subunit I is indicated with an arrow.

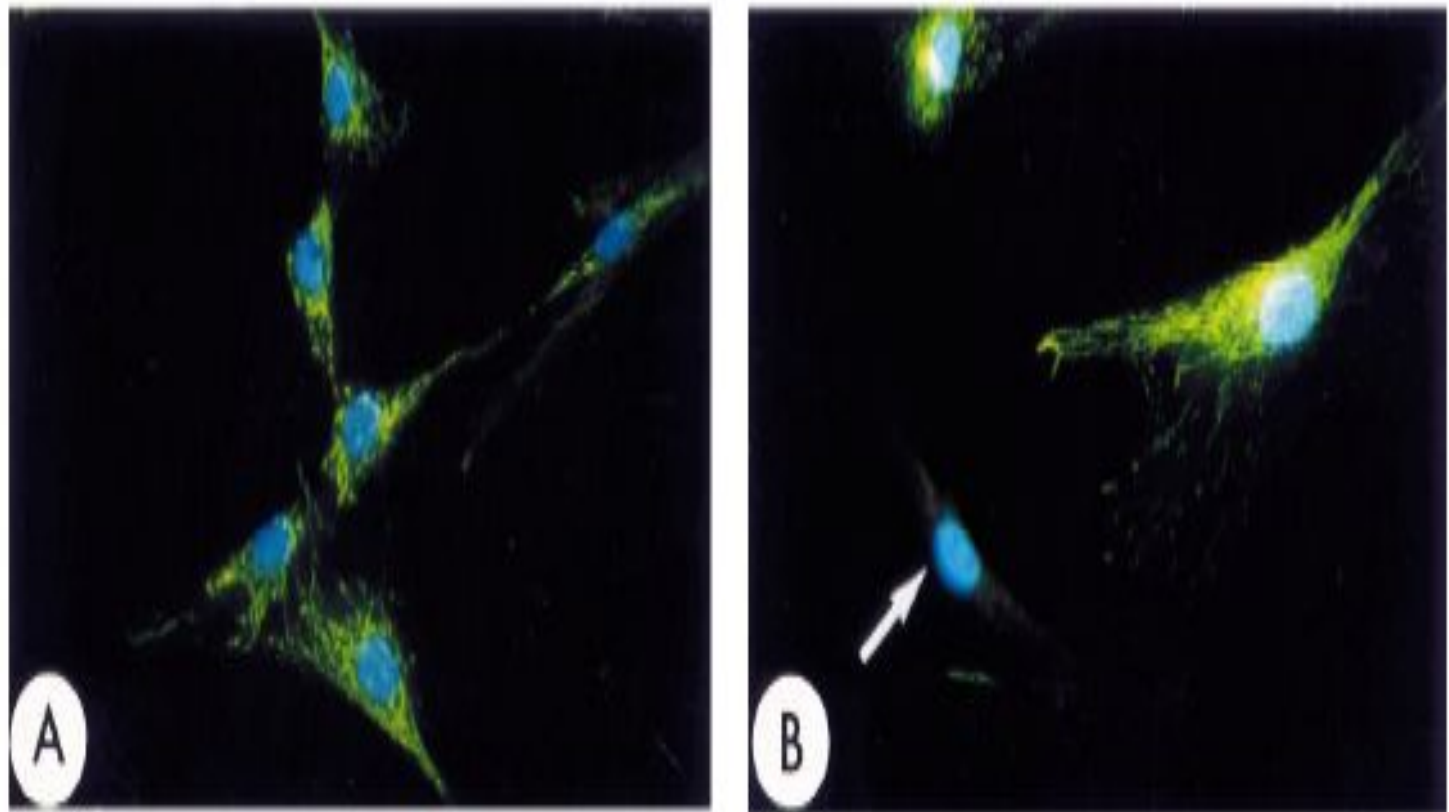


Fig. 3. Comparison of the expression of the mtDNA-encoded subunit I of cytochrome *c* oxidase in a control fibroblast culture (A) with that in a fibroblast culture from a patient with MELAS (B). More than 95% of the patient's mtDNA molecules harboured the tRNA^{Leu(UUR)} A3243G mutation. The presence of subunit I was visualised with fluorescein isothiocyanate (FITC)-labelled antibodies (green fluorescence), while the cell nuclei were counter-stained with 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI; blue fluorescence) [133]. A patient's cell not expressing subunit I is indicated with an arrow.

