

© М.М. Иванова, М.А. Сазонова, 2012
УДК: 575.133

М.М. Иванова^{1,2}, Е.Н. Бородачев², М.А. Сазонова^{1,2,3}

Заболевания человека, ассоциированные с мутациями митохондриального генома

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, Москва, ул. Балтийская, 8

² Инновационный центр Сколково Научно-исследовательский институт атеросклероза, 143025, Москва, Инновационный Центр Сколково, ул. Новая, д.100

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а.2

В обзоре дана характеристика различных митохондриальных цитопатий. Для каждого из заболеваний приведены ассоциированные с ним мутации митохондриального генома. Данная статья может быть полезна для врачей при поиске причин имеющей место симптоматики пациента, а также для медицинских генетиков, планирующих проводить исследования в данной области.

Ключевые слова: митохондриальных цитопатий, мутации митохондриального генома

М.М. Ivanova^{1,2}, E.N. Borodachev², M.A. Sazonova^{1,2,3}

Human pathologies associated with mutations of mitochondrial genome

¹ The Institute for General Pathology and Pathophysiology RAMS, 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

² Skolkovo Innovations Centre, Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center, 143025, 100 Novaya Str., Moscow, Russia

³ Russian Cardiology Research Center, 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russia

In this review different mitochondrial cytopathies were characterized. For each cytopathy we named mutations associated with this type of human pathology. This article may be useful for practicing doctors who are trying to find the cause of the patient's disease and for medical geneticists that are going to provide research in area of mitochondrial cytopathies.

Key words: mutation, mitochondria, pathology, cytopathy, genome

Митохондрии являются автономными органеллами — каждая из них несёт в матриксе собственный геном, представленный кольцевой молекулой ДНК бактериального типа. Митохондриальная ДНК человека представляет собой кольцевую двухцепочечную молекулу, состоящую приблизительно из 16 500 пар нуклеотидов. Она содержит 37 генов: 22 гена транспортных РНК, 2 гена рибосомальных РНК и 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи: цитохрома b, АТФазы, цитохром-С-оксидазы, NADH-дегидрогеназы [1]. Как правило, в каждой клетке содержится несколько десятков или сотен митохондрий, а в каждой митохондрии — несколько копий ее генома. Наследование митохондриального генома происходит по материнской линии, так как всю цитоплазму с содержащимися в ней митохондриями потомки получают вместе с яйцеклеткой, в то время как в сперматозоидах цитоплазма практически отсутствует.

В идеальных условиях все митохондрии в клетке имеют одинаковые копии ДНК, такое состояние имеет название гомоплазмия. Но митохондриальный геном отличается нестабильностью, вероятно, из-за происходящего в митохондриях процесса тканевого дыхания, в связи с чем в нем нередки соматические мутации, возникающие в течение жизни индивида. Кроме того, ряд мутаций митохондриального генома, сформировавшись в организме матери, может передаваться ребёнку по наследству и далее умножаться путём деления органелл, содержащих мутантную ДНК. Вследствие параллельного существования мутантной и нормальной форм митохондриальной ДНК возникает явление гетероплазмии. Митохондриальные мутации могут проявляться в различной степени у несущего их индивида в зависимости от многих факторов, но главным образом — от локализации мутации и уровня гетероплазмии [51]. Эти специфические характеристики митохондриальной ДНК позволяют мутациям накапливаться в течение жизни, формируя фенотип носителя.

В литературе показана ассоциация различных заболеваний с некоторыми мутациями митохондриаль-

Для корреспонденции: Иванова Мария Михайловна, аспирант, мл. науч. сотр. лаб. клеточных механизмов атерогенеза ФГБУ «НИИОПП» РАМН. E-mail: masha_i@inbox.ru

ного генома. Митохондриальные болезни или цитопатии — группа системных расстройств, которые поражают в основном мышечную и нервную ткани, так как основная функция митохондрий — продукция энергии, а клетки вышеупомянутых тканей нуждаются в ней в наибольшей степени. Дефектов процесса окислительного фосфорилирования к настоящему времени описано много, они могут быть связаны с одним или несколькими белковыми комплексами, информация о которых содержится в митохондриальном геноме. В одной клетке, как было сказано ранее, могут сосуществовать митохондрии нормальные и с нарушенной функцией. За счет первых клетка может функционировать довольно долгое время. Если же часть митохондрий, несущих нормальный геном, по каким-то причинам элиминируется и продукция энергии в клетке падает ниже определенного порога, происходит компенсаторная пролиферация всех митохондрий, включая дефектные, что крайне негативно сказывается на процессе жизнедеятельности всего организма. По этой причине человек, несущий мутацию в одной из копий митохондриального генома, может вообще не иметь клинических проявлений заболевания. На практике это проявляется довольно длительным бессимптомным периодом при многих цитопатиях. Однако наступает момент, когда дефектные формы митохондриальной ДНК накапливаются, и патологические признаки постепенно начинают проявляться. Манифестация заболевания наблюдается у больных в различном возрасте, но чем раньше поставлен диагноз, тем менее благоприятен прогноз для данного пациента.

Характерные признаки митохондриальных цитопатий

Характерные признаки цитопатий приведены в табл. 1.

Материал, необходимый для забора у пациента при изучении митохондриальных мутаций, — кровь, а также ткань поражённых заболеванием органов.

Синдромы митохондриальных цитопатий

Некоторые группы наиболее часто встречающихся комбинаций симптомов митохондриальных цитопатий объединены в синдромы, все они являются сокращениями английских названий симптомов.

MELAS — Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes — митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактатный ацидоз и инсультоподобные эпизоды.

MELAS — нейродегенеративное заболевание, обычно диагностируется в возрасте от 5 до 35 лет инсультоподобными состояниями или мигренью (чаще всего 5—15 лет). При развитии заболевания постепенно гибнут нейроны головного мозга, демиелинизируются нервные волокна. Инсультоподобные состояния возникают по причине митохондриальной ангиопатии (следствие гиперпролиферации митохондрий) и не соответствуют локализации магистральных сосудов мозга. Часто наблюдаются нейросенсорные расстройства слуха. Мутации, ассоциированные с *MELAS*, представлены в табл. 2.

CPEO/PEO — External Ophthalmoplegia, Ophthalmoplegia plus syndrome — офтальмоплегия, связанная с поражением глазодвигательных мышц.

Манифестация заболевания происходит в детском возрасте. Причинами обращения в медицинское учреждение, как правило, являются повышенная утомляемость, мышечная слабость, птоз и отставание роста. Три основных симптома, по которым ставится диагноз:

- 1) манифестация до 20 лет;
- 2) прогрессирующая наружная офтальмоплегия;
- 3) пигментная ретинопатия.

Дополнительными симптомами, встречающимися при данном заболевании являются высокое содержание белка в церебро-спинальной жидкости, блокада сердечной проводимости, атаксия. Мутации, ассоциированные с *CPEO/PEO*, представлены в табл. 3.

Таблица 1

Признаки митохондриальных цитопатий

Орган / система органов	Проявление цитопатий
Скелетные мышцы	Низкая толерантность к физической нагрузке, гипотония, проксимальная миопатия, включающая фасциальные и фарингеальные мышцы, офтальмопарез, птоз
Сердце	Нарушения сердечного ритма, гипертрофическая миокардиопатия
Центральная и периферическая нервная система	Атрофия зрительного нерва, пигментная ретинопатия, миоклонус, деменция, инсультоподобные эпизоды, расстройства психики
Эндокринная система	Диабет, гипопаратиреозидизм, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, низкий рост

MIDD — *Maternally Inherited Diabetes and Deafness* — наследуемые по материнской линии диабет и глухота.

В отличие от вышеупомянутого синдрома *MELAS* не сопровождается неврологической симптоматикой. Мутации, ассоциированные с *MIDD*, представлены в табл. 4.

MERRF — *Myoclonic Epilepsy associated with Ragged Red Fibres* — миоклоническая эпилепсия с обнаруженными *RRF* — мышечные волокна с измененными митохондриями — так называемые *ragged-red* волокна.

Манифестация заболевания происходит по утомляемости при физической нагрузке, болях в икроножных мышцах, снижения внимания. Далее эти симптомы развиваются в миоклонус-эпилепсию, атаксию и деменцию. Мутации, ассоциированные с *MERRF*, представлены в табл. 5.

NIDDM — *Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* — проявления инсулин-независимого сахарного диабета.

Сахарный диабет характеризуется повышением уровня глюкозы в крови, снижением утилизации глюкозы и повышением мобилизации аминокислот и жирных кислот. У пациента наблюдаются усиление жажды, частое обильное мочеотделение, слабость, сухость во рту, миоклонус. Мутации, ассоциированные с *NIDDM*, представлены в табл. 6.

LHON — *Leber Hereditary Optic Neuropathy* — врожденная нейропатия глазного нерва

Для заболевания характерна безболезненная потеря зрения, вызванная атрофией зрительного нерва. Возраст манифестации *LHON* — от 8 до 60 лет, как правило — в 20—30 лет. Как правило, дегенерация

Таблица 2

Мутации, ассоциированные с *MELAS*

Ген	Мутация	Позиция	Ссылка на публикацию
tRNA-Leu (кодон узнавания UUR)	A3243G	Нуклеотид 14, входит в область терминации транскрипции петли DHU	[50]
	C3256T	Нуклеотид 25, входит в область терминации транскрипции стебелька петли DHU	[20, 59]
	T3271C	Нуклеотид 40, входит в состав стебелька петли антикодона	[43]
ND5, комплекс I	G13042A	Аминокислота 236: замена аланина на треонин	[33]
Цитохром В, комплекс 3	A15533G	Аминокислота 263: замена аспарагина на аспарагиновую кислоту	[11]

Таблица 3

Мутации, ассоциированные с *CPEO/PEO*

Ген	Мутация	Позиция	Ссылка на публикацию
tRNA-Val	T1658C	Нуклеотид 61, входит в состав стебелька Т-петли	[53]
tRNA-Gly	T9997C	Нуклеотид 7, входит в состав стебелька акцептора	[48]

Таблица 4

Мутации, ассоциированные с *MIDD*

Ген	Мутация	Позиция	Ссылка на публикацию
Делеция позиций митохондриального генома с 4308 по 14874			
tRNA-Leu (кодон узнавания UUR)	A3243G	Нуклеотид 14, входит в область терминации транскрипции петли DHU	[22, 38]
ND1, комплекс I	A3421G	Аминокислота 39: замена валина на изолейцин	[6]

Таблица 5

Мутации, ассоциированные с *MERRF*

Ген	Мутация	Позиция	Ссылка на публикацию
tRNA-Lys	A8344G	Нуклеотид 55, входит в состав Т-петли	[8, 50]
	T8356C	Нуклеотид 65, входит в состав стебелька Т-петли	[8]
	G8363A	Нуклеотид 72, входит в состав стебелька акцептора	[40]
ND5, комплекс I	G13042A	Аминокислота 236: замена аланина на треонин	[33]

одного из нервов опережает патологические изменения во втором. Мутации, ассоциированные с *LHON*, представлены в табл. 7.

Аминогликозид-индуцированные расстройства слуха.

После приёма антибиотиков группы аминогликозидов может наблюдаться нарушение слуха. У пациентов, проявивших такую неблагоприятную реакцию на аминогликозидсодержащие препараты, детектируется ряд мутаций митохондриального генома.

Мутации, ассоциированные с аминогликозид-индуцированными расстройствами слуха, представлены в табл. 8.

NAPR — Neuropathy, Ataxia and Pigmentary Retinopathy — нейропатия, атаксия и пигментная ретинопатия.

Первичная манифестация до 20 лет, чаще всего в младенческом возрасте. Кроме симптомов, вошедшей в название синдрома, у больных могут встречаться деменция, судороги, тугоухость.

Мутации, ассоциированные с *NAPR*, представлены в табл. 9.

KSS — Kearns-Sayre Syndrome — ретинопатия, слабость проксимальных мышц, аритмия и атаксия.

Начало заболевания, как правило, характеризуется отставанием роста, повышенной утомляемостью,

Таблица 6

Мутации, ассоциированные с *NIDDM*

Ген	Мутация	Позиция	Ссылка на публикацию
16S rRNA	T3200C	Нуклеотид 1529	[54]
tRNA-Leu (кодон узнавания UUR)	G3242A	Нуклеотид 13, входит в область терминации транскрипции петли DHU	[10]
	A3252C	Нуклеотид 23, входит в область терминации транскрипции петли DHU	[26, 32]
	T3264C	Нуклеотид 33, входит в состав петли антикодона	[45]
ND1, комплекс I	G3316A	Аминокислота 4: замена аланина на треонин	[34]
	T3336C	Аминокислота 10: изолейцин, не изменяется	[31, 57]
	T3394C	Аминокислота 30: замена тирозина на гистидин	[16]
ND6, комплекс I	T14577C	Обратное направление синтеза, аминокислота 33: замена изолейцина на валин	[46]
ND2, комплекс I	A4833G	Аминокислота 122: замена аланина на треонин	[23]

Таблица 7

Мутации, ассоциированные с *LHON*

Ген	Мутация	Позиция	Ссылка на публикацию
ND1, комплекс I	G3460A	Аминокислота 52: замена аланина на треонин	[17, 18, 21, 28, 37, 41, 56]
CO3, комплекс 4	G9804A	Аминокислота 200: замена аланина на треонин	[41]
ND4, комплекс I	G11778A	Аминокислота 340: замена аргинина на гистидин	[9, 17, 21, 27, 30, 35, 37, 39, 41, 49, 56]
ND6, комплекс I	G14459A	Обратное направление синтеза — Аминокислота 72: замена аланина на валин	[14, 43]
	A14484G	Обратное направление синтеза — Аминокислота 64: замена метионина на валин	[2, 17, 21, 27, 41, 56]
Цитохром В комплекс 3	G15257A	Аминокислота 171: замена аспарагиновой кислоты на аспарагин	[17, 41]

Таблица 8

Мутации, ассоциированные с аминогликозид-индуцированными расстройствами слуха

Ген	Мутация	Позиция	Ссылка на публикацию
12S rRNA	T1095C	Нуклеотид 448	[25]
	C1494T	Нуклеотид 847	[55]
	A1555G	Нуклеотид 908	[12, 15, 24, 58]
	961insC	Нуклеотид 314, дупликация C	[24]

мышечной слабостью. Главными для постановки диагноза являются 3 симптома:

- 1) ранняя манифестация — до 20 лет;
- 2) прогрессирующий паралич глазодвигательных мышц;
- 3) пигментная дегенерация сетчатки с постепенной потерей зрения.

Дополнительными могут быть симптомы: высокое содержание белка в церебро-спинальной жидкости, атаксия, блокада сердечной проводимости.

Мутации, ассоциированные с *KSS*, представлены в табл. 10.

Кардиомиопатия, энцефаломиопатия.

Для данного типа заболеваний наиболее характерна дилатационная кардиомиопатия — нарушение сократительной функции миокарда с выраженным расширением камер сердца. Симптомами являются нара-

стающая сердечная недостаточность и размер полости левого желудочка в диастолу более 6 см на УЗИ.

Энцефаломиопатия, ассоциированная с митохондриальными мутациями, проявляется в раннем возрасте. Это заболевание центральной нервной системы характеризуется поражением серого вещества головного и спинного мозга.

Мутации, ассоциированные с кардиомиопатией и энцефаломиопатией, представлены в табл. 11.

Заключение

В момент поступления пациента в медицинское учреждения наиболее важным является понимание этиологии имеющей место клинической картины. В случае явных признаков наследственных цитопатий нужно проводить анализ генома митохондрий пациента на наличие и степень выраженности ряда мутаций,

Таблица 9

Мутации, ассоциированные с *NAPP*

Ген	Мутация	Позиция	Ссылка на публикацию
АТФ-синтаза, комплекс5	T8993GC	Аминокислота 156: замена лейцина на аргинин или пролин	[50]
tRNA-Leu (кодон узнавания CUN)	G12315A	Нуклеотид 52, входит в состав стебелька Т-петли	[52]

Таблица 10

Мутации, ассоциированные с *KSS*

Мутация	Ссылка на публикацию
Дупликация нуклеотидов (CCCCCTCCCC-тандемные повторы в позициях 305—314 и 956—965, позволяющие удвоить участок в 652 осн.)	[29]

Таблица 11

Мутации, ассоциированные с кардиомиопатией и энцефаломиопатией

Ген	Мутация	Позиция	Ссылка на публикацию
12S rRNA	G1541A	Нуклеотид 894	[19]
tRNA-Val	C1634T	Нуклеотид 35, входит в состав антикодона	[19]
tRNA-Leu (кодон узнавания UUR)	A3260G	Нуклеотид 29, входит в состав стебелька петли антикодона	[48]
tRNA-Ile	A4269G	Нуклеотид 7, входит в состав стебелька акцептора	[48]
CO2, комплекс4	T 7587C	Аминокислота I: замена метионина на треонин	[7]
tRNA-Lys	A8296G	Нуклеотид 2, входит в состав стебелька акцептора	[5]
	A8348G	Нуклеотид 59, входит в состав Т-петли	[47]
	G8363A	Нуклеотид 72, входит в состав стебелька акцептора	[5, 40]
CO3, комплекс4	T9957C	Аминокислота 251: замена фенилаланина на лейцин	[3]
tRNA-Gly	T9997C	Нуклеотид 7, входит в состав стебелька акцептора	[48]
tRNA-His	G12192A	Нуклеотид 59, входит в состав Т-петли	[42]
tRNA-Leu (кодон узнавания CUN)	T12297C	Нуклеотид 33, входит в состав петли антикодона	[13]
ND6, комплекс1	A14484G	Обратное направление синтеза — Аминокислота 64: замена метионина на валин	[17, 21, 27, 25, 41, 56]
Цитохром В, комплекс3	G15059A	Аминокислота105: замена глицина на аргинин	[25]

для которых, по данным литературы, была описана ассоциация с предварительно диагностированным заболеванием. В последнее время распространена теория, согласно которой, мутации митохондриального генома не являются дискретными причинами цитопатий, важное значение в развитии заболевания имеет скорее общий мутантный фон, сформированный всеми мутантными аллелями [36, 44]. Симптомы возникают после достижения порога суммарной мутационной нагрузки организма.

Информация о мажорных мутантных гаплотипах, вызывающих конкретную патологию, может быть полезна как для медиков при постановке диагноза пациенту, так и для научных работников, планирующих исследования в данной области молекулярной генетики. По данной тематике уже существует ряд литературных обзоров, но в виду длительного времени, прошедшего с момента их публикации, настоящая работа видится необходимым дополнением к уже содержащейся в предыдущих обзорах информации.

Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ.

Список литературы

1. *Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., de Bruijn M.H., Coulson A.R., Drouin J., Eperon I.C., Nierlich D.P., Roe B.A., Sanger F., Schreier P.H., Smith A.J., Staden R., Young I.G.* Sequence and organization of the human mitochondrial genome // *Nature*. — 1981. — Vol. 290, №5806. — P. 457–465.
2. *Andreu A.L., Hanna M.G., Reichmann H., Bruno C., Penn A.S., Tanji K., Pallotti F., Iwata S., Bonilla E., Lach B., Morgan-Hughes J., DiMauro S.* Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341, №14. — P. 1037–1044.
3. *Arbustini E., Fasani R., Morbini P., Diegoli M., Grasso M., Dal Bello B., Marangoni E., Banfi P., Banchieri N., Bellini O., Comi G., Narula J., Campana C., Gavazzi A., Danesino C., Vigano M.* Coexistence of mitochondrial DNA and beta myosin heavy chain mutations in hypertrophic cardiomyopathy with late congestive heart failure // *Heart*. — 1998. — Vol. 80, №6. — P. 548–558.
4. *Ballinger S.W., Shoffner J.M., Hedaya E.V., Trounce I., Polak M.A., Koontz D.A., Wallace D.C.* Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion // *Nat. Genet.* — 1992. — Vol. 1(1). — P. 11–15.
5. *Bornstein B., Mas J.A., Patrono C., Fernandez-Moreno M.A., Gonzalez-Vioque E., Campos Y., Carrozzo R., Martin M.A., del Hoyo P., Santorelli F.M., Arenas J., Garesse R.* Comparative analysis of the pathogenic mechanisms associated with the G8363A and A8296G mutations in the mitochondrial tRNA(Lys) gene // *Biochem. J.* — 2005. — Vol. 387, №3. — P. 773–778.
6. *Chen F.L., Liu Y., Song X.Y., Hu H.Y., Xu H.B., Zhang X.M., Shi J.H., Hu J., Shen Y., Lu B., Wang X.C., Hu R.M.* A novel mitochondrial DNA missense mutation at G3421A in a family with maternally inherited diabetes and deafness // *Mutat. Res.* — 2006. — Vol. 602, №1–2. — P. 26–33.
7. *Clark K.M., Taylor R.W., Johnson M.A., Chinney P.F., Chrzanowska-Lightowers Z.M., Andrews R.M., Nelson I.P., Wood N.W., Lamont P.J., Hanna M.G., Lightowers R.N., Turnbull D.M.* An mtDNA mutation in the initiation codon of the cytochrome C oxidase subunit II gene results in lower levels of the protein and a mitochondrial encephalomyopathy // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 64, №5. — P. 1330–1339.
8. *DiMauro S., Hirano M., Kaufmann P., Tanji K., Sano M., Shungu D.C., Bonilla E., DeVivo D.C.* Clinical features and genetics of myoclonic epilepsy with ragged red fibers // *Adv. Neurol.* — 2002. — №89. — P. 217–229.
9. *Feng X., Pu W., Gao D.* Diagnostic and differential diagnostic potential of mitochondrial DNA assessment in patients with Leber's hereditary optic neuropathy // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. — 2001. — Vol. 37, №3. — P. 174–177.
10. *Gattermann N., Wulfert M., Junge B., Germing U., Haas R., Hofhaus G.* Ineffective hematopoiesis linked with a mitochondrial tRNA mutation (G3242A) in a patient with myelodysplastic syndrome // *Blood*. — 2004. — Vol. 103(4). — P. 1499–1502.
11. *Gil Borlado M.C., Moreno Lastres D., Gonzalez Hoyuela M., Moran M., Blazquez A., Pello R., Marin Bueira L., Gabaldon T., Garcia Penas J.J., Martin M.A., Arenas J., Ugalde C.* Impact of the mitochondrial genetic background in complex III deficiency // *PLoS One*. — 2010. — Vol. 5, №9.
12. *Giordano C., Pallotti F., Walker W.F., Checcarelli N., Musumeci O., Santorelli F., d'Amati G., Schon E.A., DiMauro S., Hirano M., Davidson M.M.* Pathogenesis of the deafness-associated A1555G mitochondrial DNA mutation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2002. — Vol. 293(1). — P. 521–529.
13. *Grasso M., Diegoli M., Brega A., Campana C., Tavazzi L., Arbustini E.* The mitochondrial DNA mutation T12297C affects a highly conserved nucleotide of tRNA(Leu(CUN)) and is associated with dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 9, №4. — P. 311–315.
14. *Gropman A., Chen T.J., Perng C.L., Krasnewich D., Chernoff E., Tiffi C., Wong L.J.* Variable clinical manifestation of homoplasmic G14459A mitochondrial DNA mutation // *Am. J. Med. Genet. A*. — 2004. — Vol. 124A, №4. — P. 377–382.
15. *Guan M.X., Fischel-Ghodsian N., Attardi G.* Molecular pathogenetic mechanism of maternally inherited deafness // *Hum. Mol. Genet.* — 1996. — Vol. 5(7). — P. 963–971.
16. *Hirai M., Suzuki S., Onoda M., Hinokio Y., Ai L., Hirai A., Ohtomo M., Komatsu K., Kasuga S., Satoh Y., Akai H., Toyota T.* Mitochondrial DNA 3394 mutation in the NADH dehydrogenase subunit 1 associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1996. — Vol. 219, №3. — P. 951–955.
17. *Huoponen K.* Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings // *Neurogenetics*. — 2001. — Vol. 3, №3. — P. 119–125.
18. *Hwang J.M., Chang B.L., Koh H.J., Kim J.Y., Park S.S.* Leber's hereditary optic neuropathy with 3460 mitochondrial DNA mutation // *J. Korean Med. Sci.* — 2002. — Vol. 17, №2. — P. 283–286.
19. *Jaksch M., Ogilvie I., Yao J., Kortenhaus G., Bresser H.G., Gerbitz K.D., Shoubridge E.A.* Mutations in SCO2 are associated with a distinct form of hypertrophic cardiomyopathy and cytochrome c oxidase deficiency // *Hum. Mol. Genet.* — 2000. — Vol. 9(5). — P. 795–801.
20. *Jeppesen T.D., Schwartz M., Hansen K., Danielson E.R., Wibrand F., Vissing J.* Late onset of stroke-like epi-

sode associated with a 3256C→T point mutation of mitochondrial DNA // *J. Neurol. Sci.* — 2003. — Vol. 214, №1–2. — P. 17–20.

21. **Kermode A.G., Moseley I.F., Kendall B.E., Miller D.H., MacManus D.G., McDonald W.I.** Magnetic resonance imaging in Leber's optic neuropathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1989. — Vol. 52, №5. — P. 671–674.

22. **Kobayashi Z., Tsunemi T., Miake H., Tanaka S., Watabiki S., Morokuma Y.** A mother and a child with maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) showing atrophy of the cerebrum, cerebellum and brainstem on magnetic resonance imaging (MRI) // *Intern. Med.* — 2005. — Vol. 44, №4. — P. 328–331.

23. **Kong Q.P., Bandelt H.J., Sun C., Yao Y.G., Salas A., Achilli A., Wang C.Y., Zhong L., Zhu C.L., Wu S.F., Torroni A., Zhang Y.P.** Updating the East Asian mtDNA phylogeny: a prerequisite for the identification of pathogenic mutations // *Hum. Mol. Genet.* — 2006. — Vol. 15, №13. — P. 2076–2086.

24. **Li R., Xing G., Yan M., Cao X., Liu X.Z., Bu X., Guan M.X.** Cosegregation of C-insertion at position 961 with the A1555G mutation of the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family with maternally inherited hearing loss // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2004. — Vol. 124A(2). — P. 113–117.

25. **Li Z., Li R., Chen J., Liao Z., Zhu Y., Qian Y., Xi-ong S., Heman-Ackah S., Wu J., Choo D.I., Guan M.X.** Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss // *Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 117(1). — P. 9–15.

26. **Ma L., Wang H., Chen J., Jin W., Liu L., Ban B., Shen J., Hua Z., Chai J.** Mitochondrial gene variation in type 2 diabetes mellitus: detection of a novel mutation associated with maternally inherited diabetes in a Chinese family // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2000. — Vol. 113, №2. — P. 111–116.

27. **Mackey D.A., Oostra R.J., Rosenberg T., Nikoskelainen E., Bronte-Stewart J., Poulton J., Harding A.E., Govan G., Bolhuis P.A., Norby S.** Primary pathogenic mtDNA mutations in multigeneration pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 59, №2. — P. 481–485.

28. **Man P.Y., Griffiths P.G., Brown D.T., Howell N., Turnbull D.M., Chinnery P.F.** The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England // *Am. J. Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 72, №2. — P. 333–339.

29. **Mancuso M., Vives-Bauza C., Filosto M., Marti R., Solano A., Montoya J., Gamez J., DiMauro S., Andreu A.L.** A mitochondrial DNA duplication as a marker of skeletal muscle specific mutations in the mitochondrial genome // *J. Med. Genet.* — 2004. — Vol. 41(6). — e73.

30. **Mashima Y., Kigasawa K., Hasegawa H., Tani M., Oguchi Y.** High incidence of pre-excitation syndrome in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy // *Clin. Genet.* — 1996. — Vol. 50, №6. — P. 535–537.

31. **Matsunaga H., Tanaka Y., Tanaka M., Gong J.S., Zhang J., Nomiya T., Ogawa O., Ogihara T., Yamada Y., Yagi K., Kawamori R.** Antiatherogenic mitochondrial genotype in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24, №3. — P. 500–503.

32. **Morten K.J., Cooper J.M., Brown G.K., Lake B.D., Pike D., Poulton J.** A new point mutation associated with mitochondrial encephalomyopathy // *Hum. Mol. Genet.* — 1993. — Vol. 2, №12. — P. 2081–2087.

33. **Naini A.B., Lu J., Kaufmann P., Bernstein R.A., Mancuso M., Bonilla E., Hirano M., DiMauro S.** Novel mitochondrial DNA ND5 mutation in a patient with clinical fe-

atures of MELAS and MERRF // *Arch. Neurol.* — 2005. — Vol. 62, №3. — P. 473–476.

34. **Nakagawa Y., Ikegami H., Yamato E., Takekawa K., Fujisawa T., Hamada Y., Ueda H., Uchigata Y., Miki T., Kumahara Y.** A new mitochondrial DNA mutation associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 209, №2. — P. 664–668.

35. **Nikoskelainen E., Wanne O., Dahl M.** Pre-excitation syndrome and Leber's hereditary optic neuroretinopathy // *Lancet.* — 1985. — Vol. 1, №8430. — P. 696.

36. **Nomiya T., Tanaka Y., Piao L., Hattori N., Uchino H., Watada H., Kawamori R., Ohta S.** Accumulation of somatic mutation in mitochondrial DNA and atherosclerosis in diabetic patients // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2004. — Vol. 1011. — P. 193–204.

37. **Puomila A., Viitanen T., Savontaus M.L., Nikoskelainen E., Huoponen K.** Segregation of the ND4/11778 and the ND1/3460 mutations in four heteroplasmic LHON families // *J. Neurol. Sci.* — 2002. — Vol. 205, №1. — P. 41–45.

38. **Reardon W., Ross R.J., Sweeney M.G., Luxon L.M., Pembrey M.E., Harding A.E., Trembath R.C.** Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA // *Lancet.* — 1992. — Vol. 340, №8832. — P. 1376–1379.

39. **Riordan-Eva P., Sanders M.D., Govan G.G., Sweeney M.G., Da Costa J., Harding A.E.** The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation // *Brain.* — 1995. — Vol. 118 (Pt 2). — P. 319–337.

40. **Santorelli F.M., Mak S.C., El-Schahawi M., Casali C., Shanske S., Baram T.Z., Madrid R.E., DiMauro S.** Maternally inherited cardiomyopathy and hearing loss associated with a novel mutation in the mitochondrial tRNA(Lys) gene (G8363A) // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 58, №5. — P. 933–939.

41. **Schollen E., Vandenberk P., Cassiman J.J., Matthijs G.** Development of reverse dot-blot system for screening of mitochondrial DNA mutations associated with Leber hereditary optic atrophy // *Clin. Chem.* — 1997. — Vol. 43, №1. — P. 18–23.

42. **Shin W.S., Tanaka M., Suzuki J., Hemmi C., Toyooka T.** A novel homoplasmic mutation in mtDNA with a single evolutionary origin as a risk factor for cardiomyopathy // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 67(6). — P. 1617–1620.

43. **Stenqvist L., Paetau A., Valanne L., Suomalainen A., Pihko H.** A juvenile case of MELAS with T3271C mitochondrial DNA mutation // *Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 58, №2. — P. 258–262.

44. **Sternberg D., Danan C., Lombes A., Laforet P., Gi-rodon E., Goossens M., Amselem S.** Exhaustive scanning approach to screen all the mitochondrial tRNA genes for mutations and its application to the investigation of 35 independent patients with mitochondrial disorders // *Hum. Mol. Genet.* — 1998. — Vol. 7(1). — P. 33–42.

45. **Suzuki Y., Suzuki S., Hinokio Y., Chiba M., Atsumi Y., Hosokawa K., Shimada A., Asahina T., Matsuoka K.** Diabetes associated with a novel 3264 mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) mutation // *Diabetes Care.* — 1997. — Vol. 20, №7. — P. 1138–1140.

46. **Tawata M., Hayashi J.I., Isobe K., Ohkubo E., Ohtaka M., Chen J., Aida K., Onaya T.** A new mitochondrial DNA mutation at 14577 T/C is probably a major pathogenic mutation for maternally inherited type 2 diabetes // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49, №7. — P. 1269–1272.

47. **Terasaki F., Tanaka M., Kawamura K., Kanzaki Y., Okabe M., Hayashi T., Shimomura H., Ito T., Suwa M., Gong J.S., Zhang J., Kitaura Y.** A case of cardiomyopathy

showing progression from the hypertrophic to the dilated form: association of Mt8348A->G mutation in the mitochondrial tRNA(Lys) gene with severe ultrastructural alterations of mitochondria in cardiomyocytes // *Jpn. Circ. J.* — 2001. — Vol. 65, №7. — P. 691–694.

48. **Turner L.F., Kaddoura S., Harrington D., Cooper J.M., Poole-Wilson P.A., Schapira A.H.** Mitochondrial DNA in idiopathic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19, №11. — P. 1725–1729.

49. **Wallace DC, Brown MD, Lott MT.** Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease // *Gene.* — 1999. — Vol. 238(1). — P. 211–230.

50. **Wallace D.C., Singh G., Lott M.T., Hodge J.A., Schurr T.G., Lezza A.M., Elsas L.J. 2nd, Nikoskelainen E.K.** Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy // *Science.* — 1988. — Vol. 242(4884). — P. 1427–1430.

51. **Wong L.J., Senadheera D.** Direct detection of multiple point mutations in mitochondrial DNA // *Clin. Chem.* — 1997. — Vol. 43, №10. — P. 1857–1861.

52. **Yamagata K., Muro K., Usui J., Hagiwara M., Kai H., Arakawa Y., Shimizu Y., Tomida C., Hirayama K., Kobayashi M., Koyama A.** Mitochondrial DNA mutations in focal segmental glomerulosclerosis lesions // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13, №7. — P. 1816–1823.

53. **Yan N., Cai S., Guo B., Mou Y., Zhu J., Chen J., Zhang T., Li R., Liu X.** A novel mitochondrial tRNA(Val) T1658C mutation identified in a CPEO family // *Mol. Vis.* — 2010. — Vol. 16. — P. 1736–1742.

54. **Yang T., Lam C.W., Tsang M.W., Tong S.F., Kam G.Y., Chan L.Y., Poon P.M., Wu X., Pang C.P.** Novel mitochondrial 16S rRNA mutation, 3200T->C, associated with adult-onset type 2 diabetes // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2002. — Vol. 115(5). — P. 753–758.

55. **Zhao H., Li R., Wang Q., Yan Q., Deng J.H., Han D., Bai Y., Young W.Y., Guan M.X.** Maternally inherited aminoglycoside-induced and nonsyndromic deafness is associated with the novel C1494T mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 74(1). — P. 139–152.

56. **Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Адарчева Л.С., Михайлова Е.Н., Карлова И.З.** Наследственная атрофия зрительных нервов Лебера: неврологические и другие внеглазные проявления // *Журнал неврологии и психиатрии.* — 2004. — Т. 2, №40.

57. **Желанкин А.В., Сазонова М.А., Коробов Г.А., Хасанова З.Б., Постнов А.Ю., Орехов А.Н., Собенин И.А.** Детекция замены тимина на цитозин в позиции 3336 митохондриального генома при атеросклеротических поражениях человека // *Современный мир, природа и человек.* — 2011. — Т. 2, №1. — С. 59–61.

58. **Сазонова М.А., Желанкин А.В., Иванова М.М., Митрофанов К.Ю., Постнов А.Ю., Орехов А.Н., Собенин И.А.** Анализ мутации митохондриального генома A1555G при атеросклерозе интимы аорты человека // *Современный мир, природа и человек.* — 2011, Т. 2, №1. — С. 67–69.

59. **Собенин И.А., Сазонова М.А., Мясоедова В.А., Кириченко Т.В., Иванова М.М., Постнов А.Ю., Орехов А.Н.** Полиморфизм 3256С/Т митохондриальной ДНК как маркер ишемической болезни сердца и атеросклероза // *Проблемы и перспективы современной науки.* — 2011. — Т. 3, №1. — С. 108–110.

Поступила 22.03.2012

Сведения об авторах:

Бородачев Евгений Николаевич, дипломник НИИ атеросклероза Сколково

Сазонова Маргарита Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. клеточных механизмов атерогенеза ФГБУ «НИИОПП» РАМН