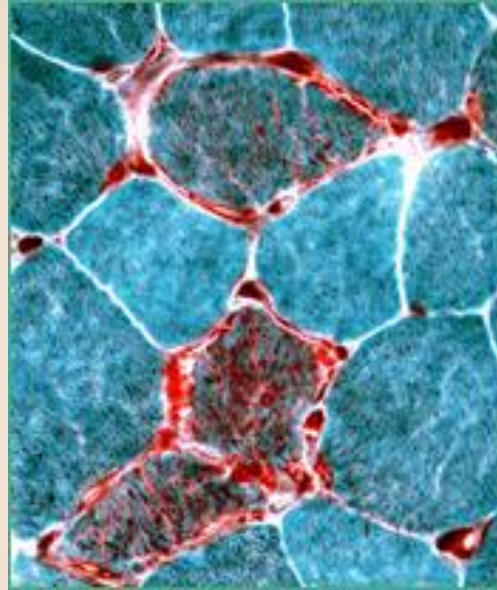
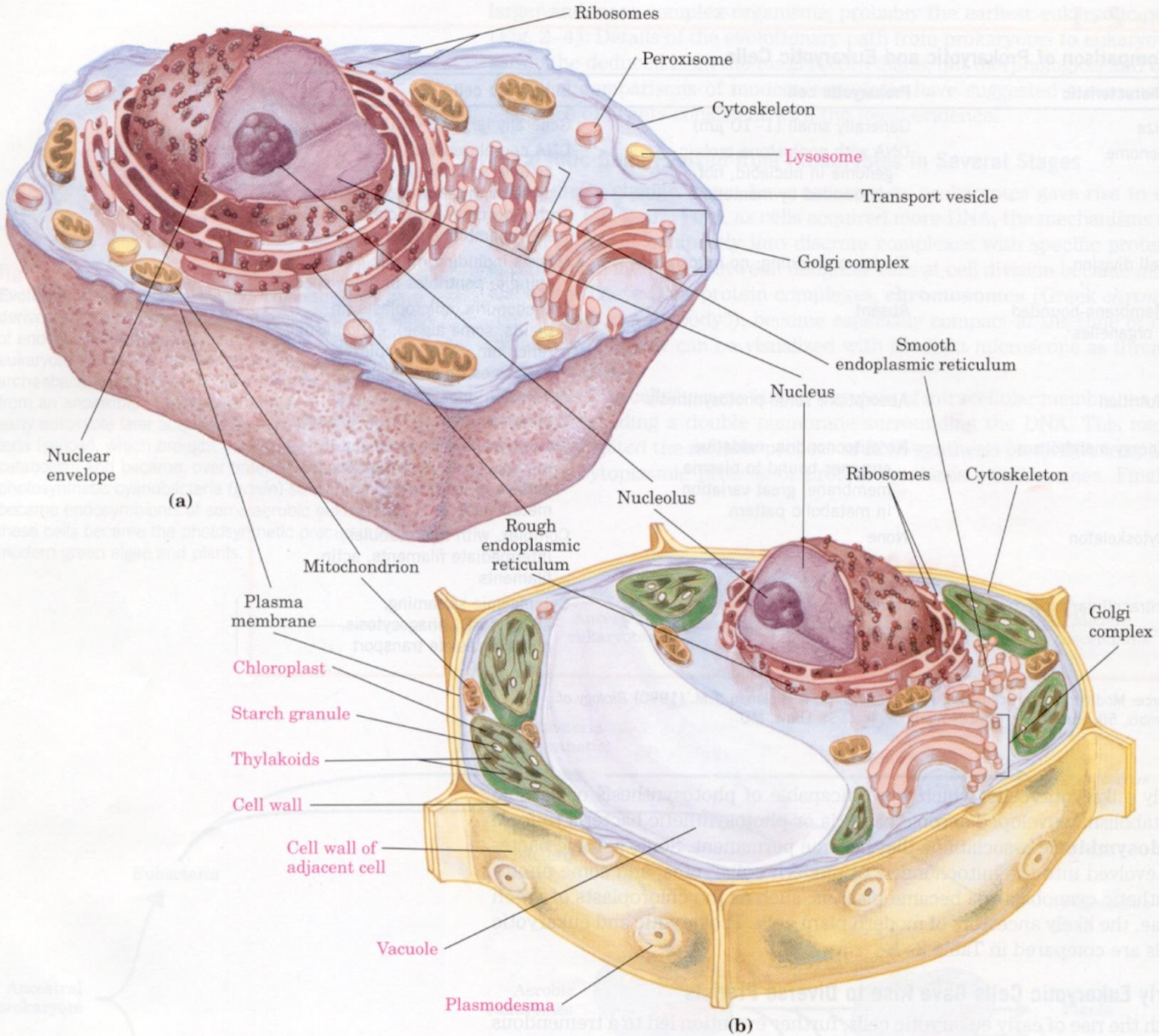


Mitokondriális betegségek



Szarka András

szarka.andras@med.semmelweis-univ.hu



Nuclear envelope

(a)

Mitochondrion

Plasma membrane

Chloroplast

Starch granule

Thylakoids

Cell wall

Cell wall of adjacent cell

Vacuole

Plasmodesma

(b)

Ribosomes

Peroxisome

Cytoskeleton

Lysosome

Transport vesicle

Golgi complex

Smooth endoplasmic reticulum

Nucleus

Ribosomes

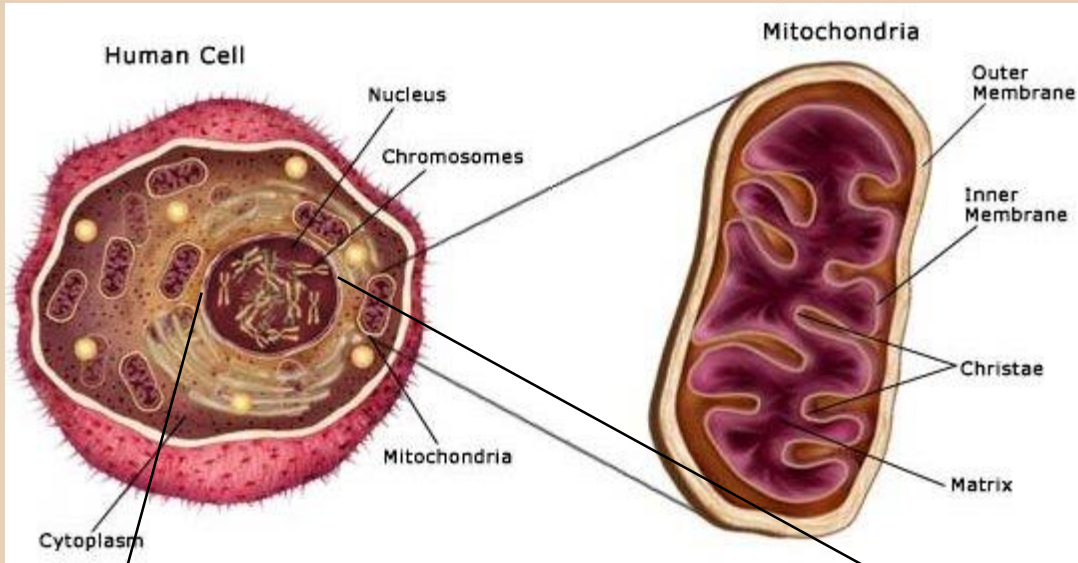
Cytoskeleton

Nucleolus

Rough endoplasmic reticulum

Golgi complex

Mitokondriális genom

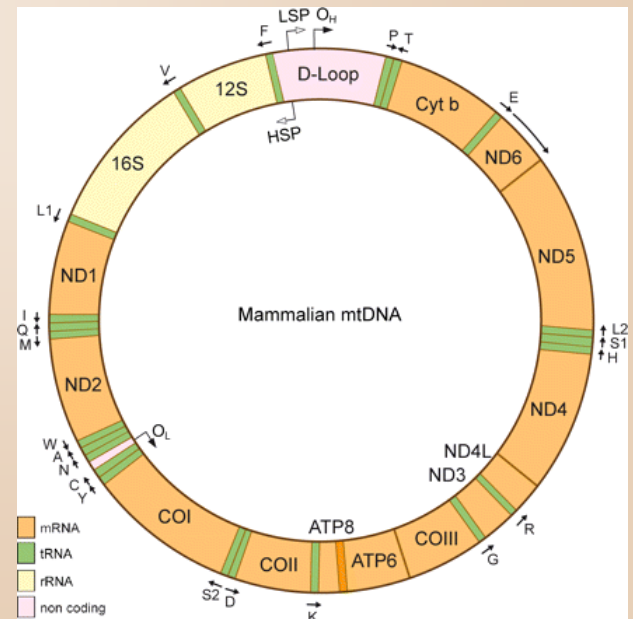
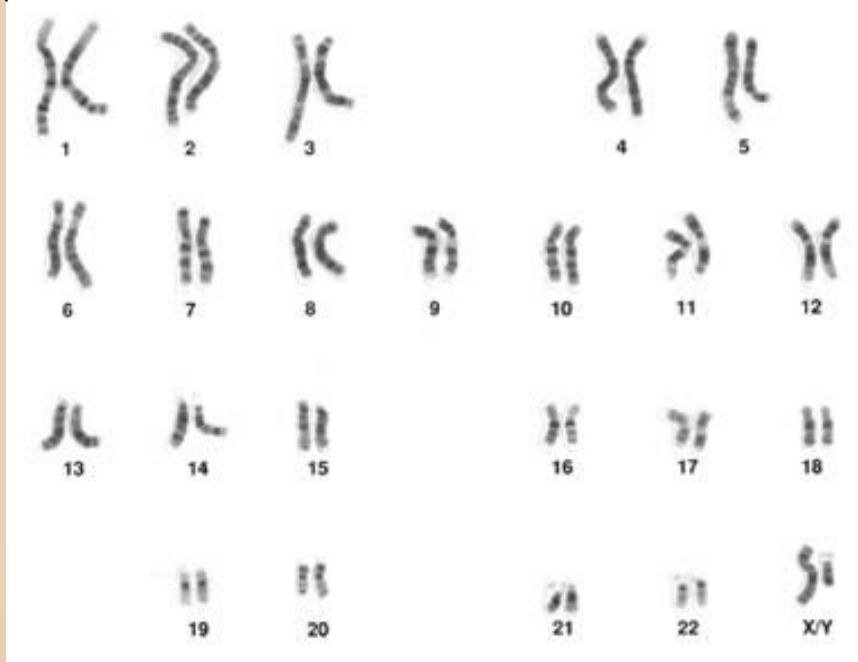


16569 bp 37 gén

13 gén fehérjét kódol

2 gén rRNS-t

22 gén tRNS-t

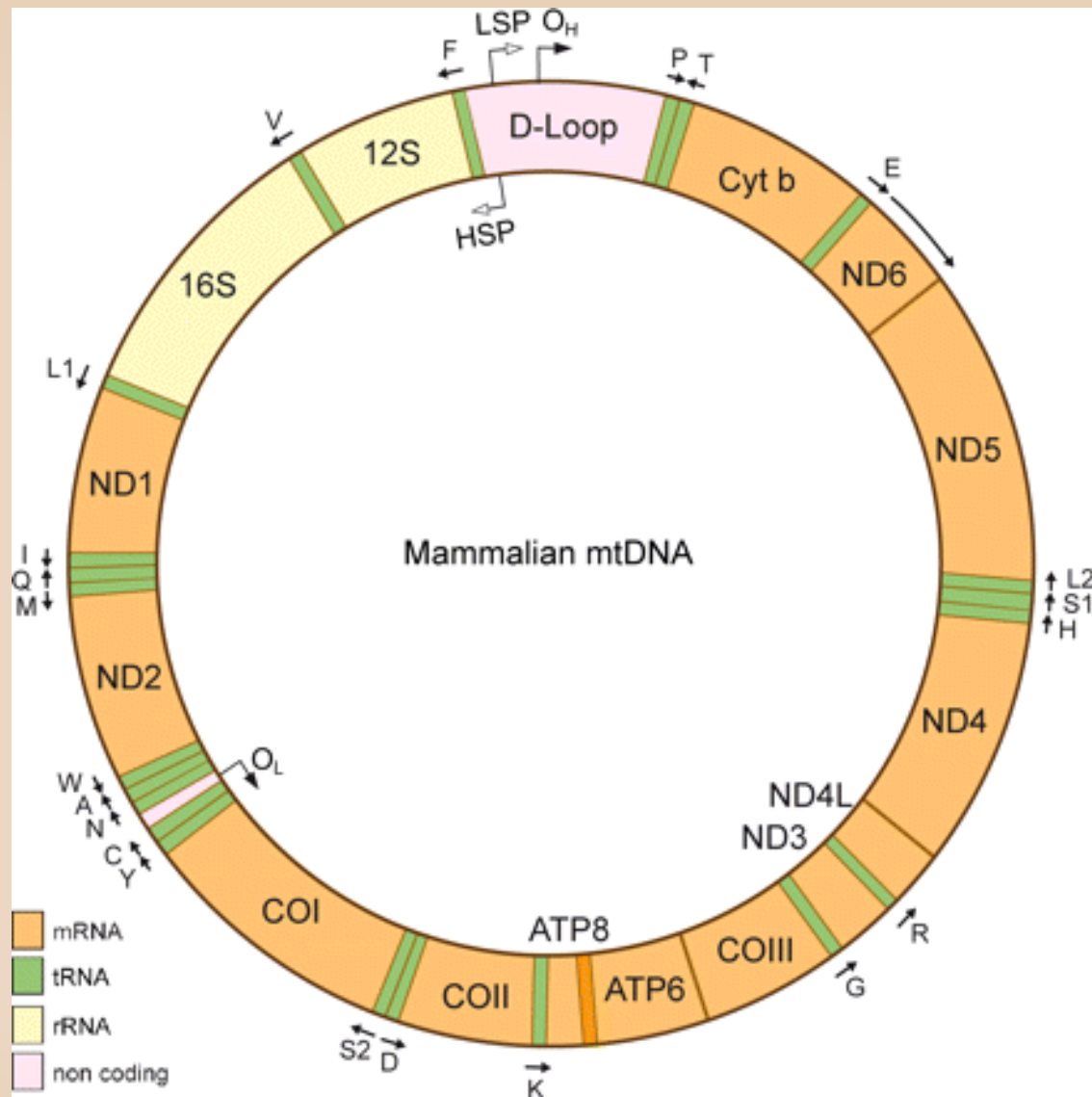


Mitokondriális betegségek

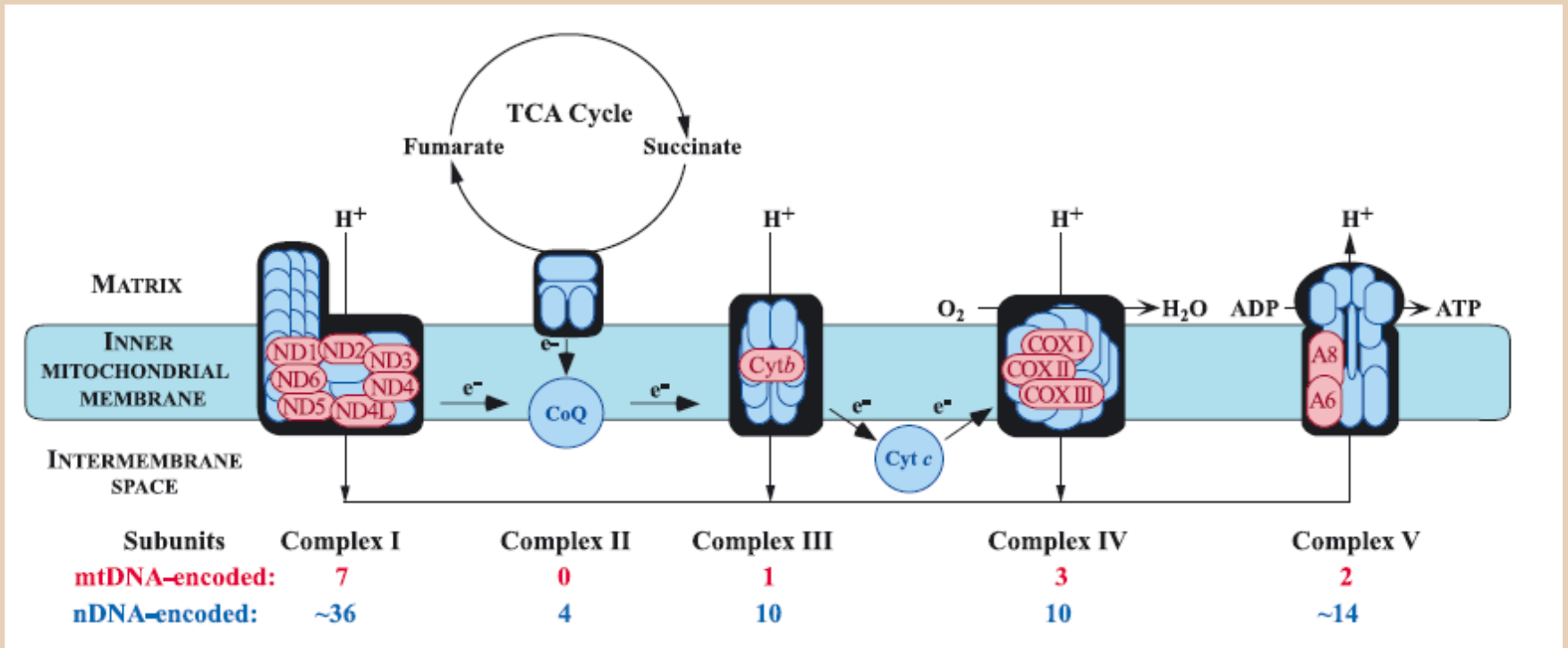
1. Mitokondriális genom károsodása
2. Magban kódolt mitokondriumban lokalizálódó fehérjék (génjeinek) károsodása

Mitokondrium szerteágazó szerepkörrel bír:

- Oxidatív foszforiláció
- Zsírsav oxidáció
- Citrát ciklus
- Urea ciklus
- Glukoneogenezis
- Ketogenezis
- Termogenezis
- Aminosav anyagcsere
- Lipid metabolizmus
- Hem, vas-kén fehérjék bioszintézise
- Ca^{2+} homeosztázis
- Apoptózis (programozott sejthalál)



Aszimmetrikus C,G eloszlás → könnyű lánc, nehéz lánc



Minden speciesben mtDNS kódolt:

Cytb

Cyt c oxidáz I alegység

mtDNS sajátosságai

1. **Hosszúság:** 16569 bp (magi kromoszómák (50-100 M bp))
2. **Cirkuláris** (magi lineáris)
3. **Kópiaszám:** 800-1000, akár 10000/sejt (magi 1 pár/sejt kivéve X, Y férfiakban)

Replikáció

-POLRMT

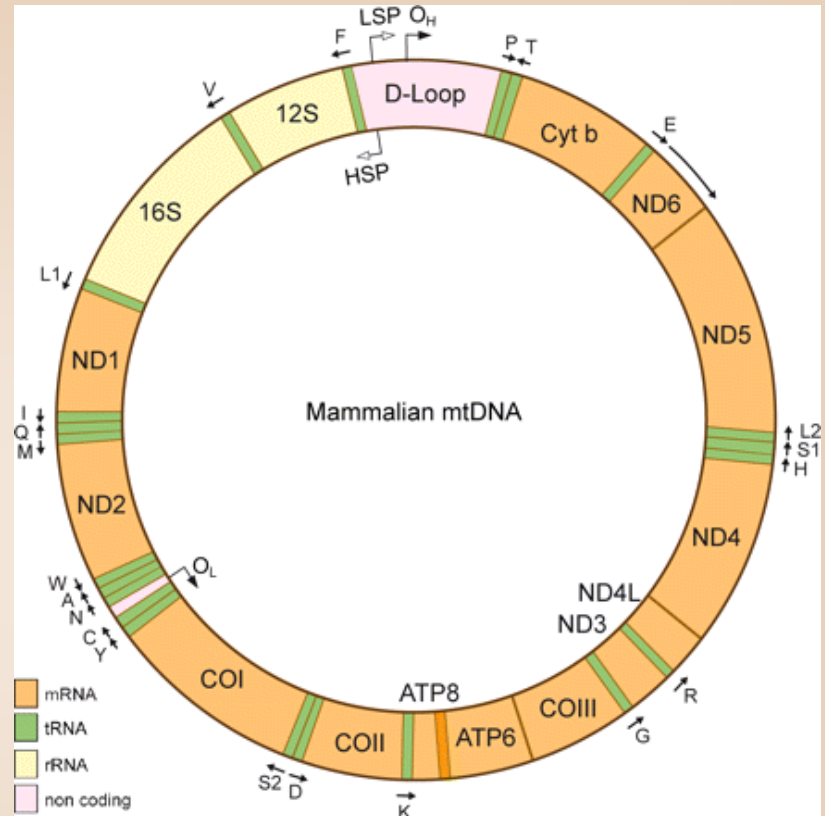
- O_H

- O_L

-POLG: polimeráz γ

-DNS helikáz

-Mitokondriális egyszálú DNS kötő fehérje



mtDNS sajátosságai

Transzkripció

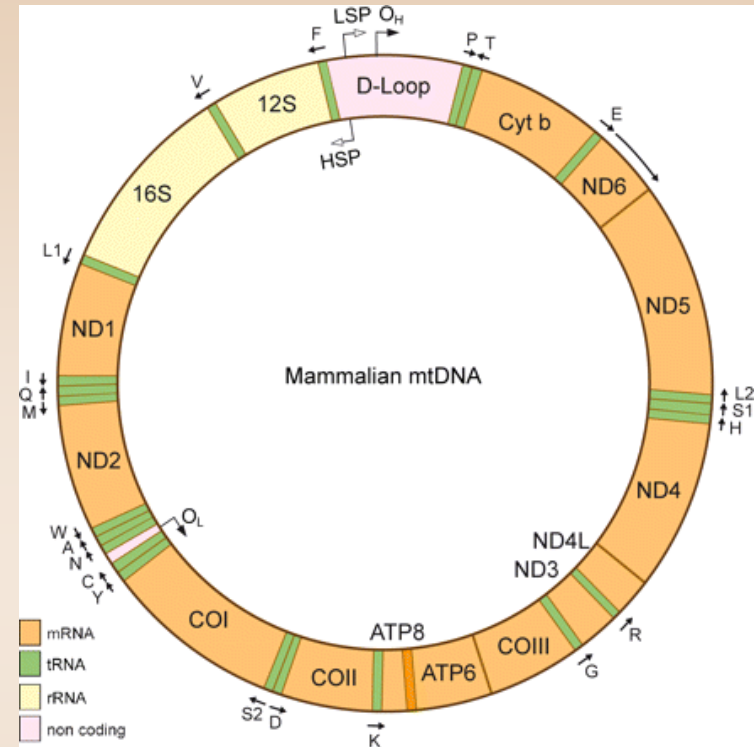
-Promoter: -LPS
-HPS

-POLRMT

-TFB2M

-TFAM (nukleoid)

Transzláció



Mitokondriális mRNS transzlációja a mitokondriumban történik

Kloramfenikol érzékeny riboszómák

mtDNS-ben kódolt rRNS, magban kódolt fehérjékkel

mtDNS-ben kódolt tRNS

| | | Second base | | | | |
|---------------------|-----------|--------------------|-----------|-----------|-----------|---|
| | | U | C | A | G | |
| First base (5' end) | U | UUU } Phe | UCU } Ser | UAU } Tyr | UGU } Cys | U |
| | | UUC } Phe | UCC } Ser | UAC } Tyr | UGC } Cys | C |
| | | UUA } Leu | UCA } Ser | UAA Stop | UGA Stop | A |
| | | UUG } Leu | UCG } Ser | UAG Stop | UGG Trp | G |
| | C | CUU } Leu | CCU } Pro | CAU } His | CGU } Arg | U |
| | | CUC } Leu | CCC } Pro | CAC } His | CGC } Arg | C |
| | | CUA } Leu | CCA } Pro | CAA } Gln | CGA } Arg | A |
| | | CUG } Leu | CCG } Pro | CAG } Gln | CGG } Arg | G |
| | A | AUU } Ile | ACU } Thr | AAU } Asn | AGU } Ser | U |
| | | AUC } Ile | ACC } Thr | AAC } Asn | AGC } Ser | C |
| | | AUA } Ile | ACA } Thr | AAA } Lys | AGA } Arg | A |
| | | AUG } Met or start | ACG } Thr | AAG } Lys | AGG } Arg | G |
| G | GUU } Val | GCU } Ala | GAU } Asp | GGU } Gly | U | |
| | GUC } Val | GCC } Ala | GAC } Asp | GGC } Gly | C | |
| | GUA } Val | GCA } Ala | GAA } Glu | GGA } Gly | A | |
| | GUG } Val | GCG } Ala | GAG } Glu | GGG } Gly | G | |

Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

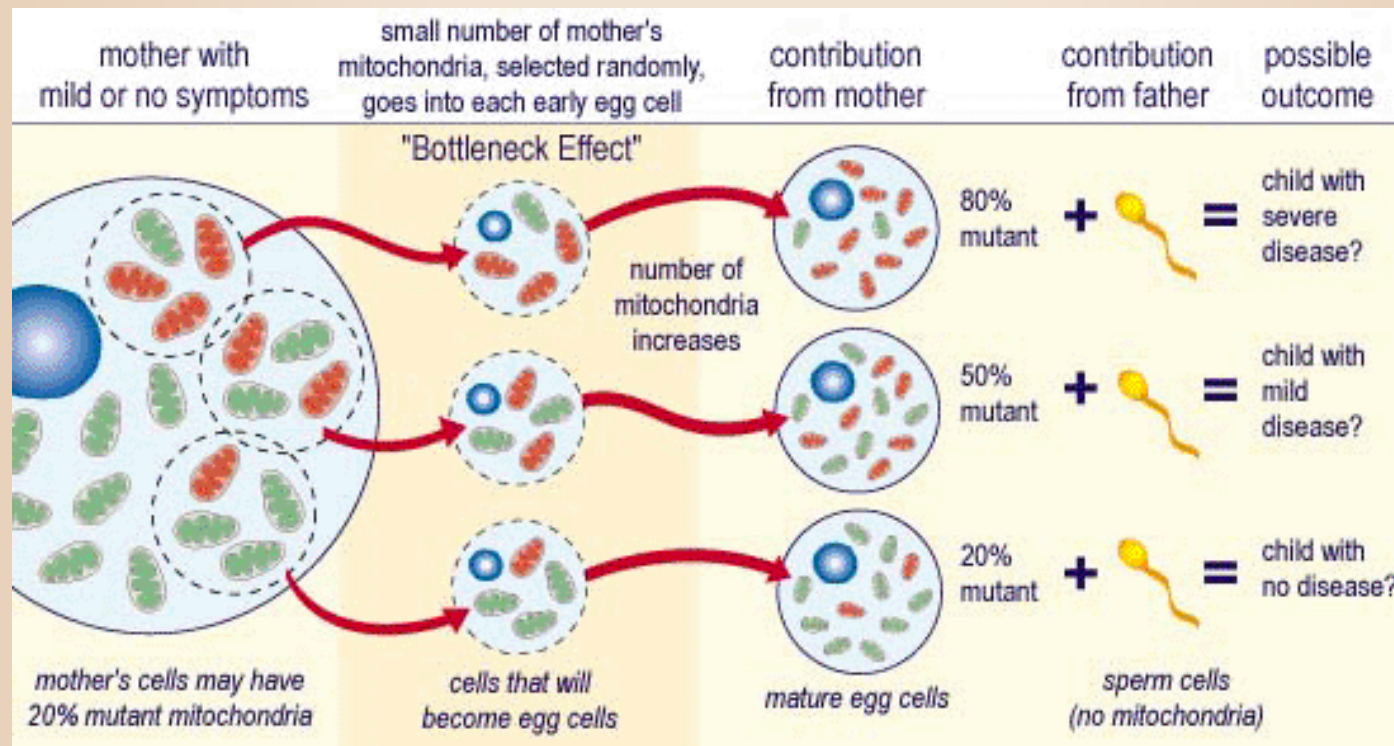
| | | Second letter | | | | |
|--------------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|---|
| | | U | C | A | G | |
| First letter | U | UUU } Phe | UCU } Ser | UAU } Tyr | UGU } Cys | U |
| | | UUC } Phe | UCC } Ser | UAC } Tyr | UGC } Cys | C |
| | | UUA } Leu | UCA } Ser | UAA Stop | UGA Trp | A |
| | | UUG } Leu | UCG } Ser | UAG Stop | UGG Trp | G |
| C | CUU } Leu | CCU } Pro | CAU } His | CGU } Arg | U | |
| | CUC } Leu | CCC } Pro | CAC } His | CGC } Arg | C | |
| | CUA } Leu | CCA } Pro | CAA } Gln | CGA } Arg | A | |
| | CUG } Leu | CCG } Pro | CAG } Gln | CGG } Arg | G | |
| A | AUU } Ile | ACU } Thr | AAU } Asn | AGU } Ser | U | |
| | AUC } Ile | ACC } Thr | AAC } Asn | AGC } Ser | C | |
| | AUA } Met | ACA } Thr | AAA } Lys | AGA Stop | A | |
| | AUG } Met | ACG } Thr | AAG } Lys | AGG Stop | G | |
| G | GUU } Val | GCU } Ala | GAU } Asp | GGU } Gly | U | |
| | GUC } Val | GCC } Ala | GAC } Asp | GGC } Gly | C | |
| | GUA } Val | GCA } Ala | GAA } Glu | GGA } Gly | A | |
| | GUG } Val | GCG } Ala | GAG } Glu | GGG } Gly | G | |

Egyedi kód, amely fajoként is változhat.

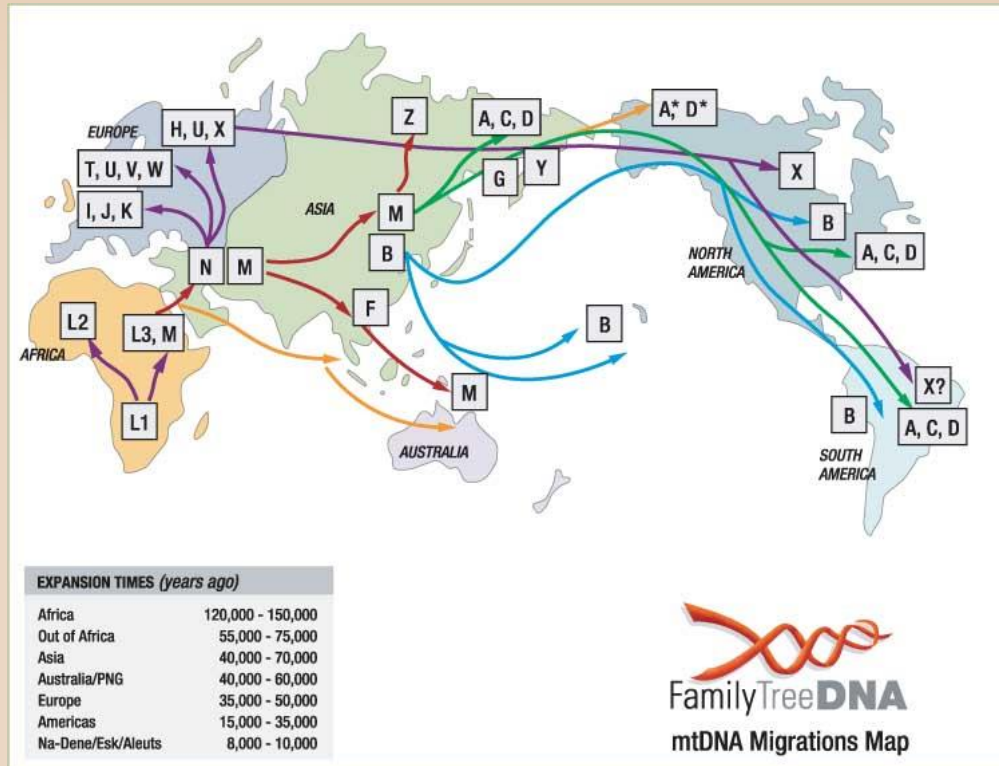
mtDNS sajátságai

4. **Védtelen:** nincsenek hisztonok, gyenge hibajavító aparátus

5. **Anyai ágon öröklődik**



6. Nagy evolúciós sebesség (több eltérés az emberek között)

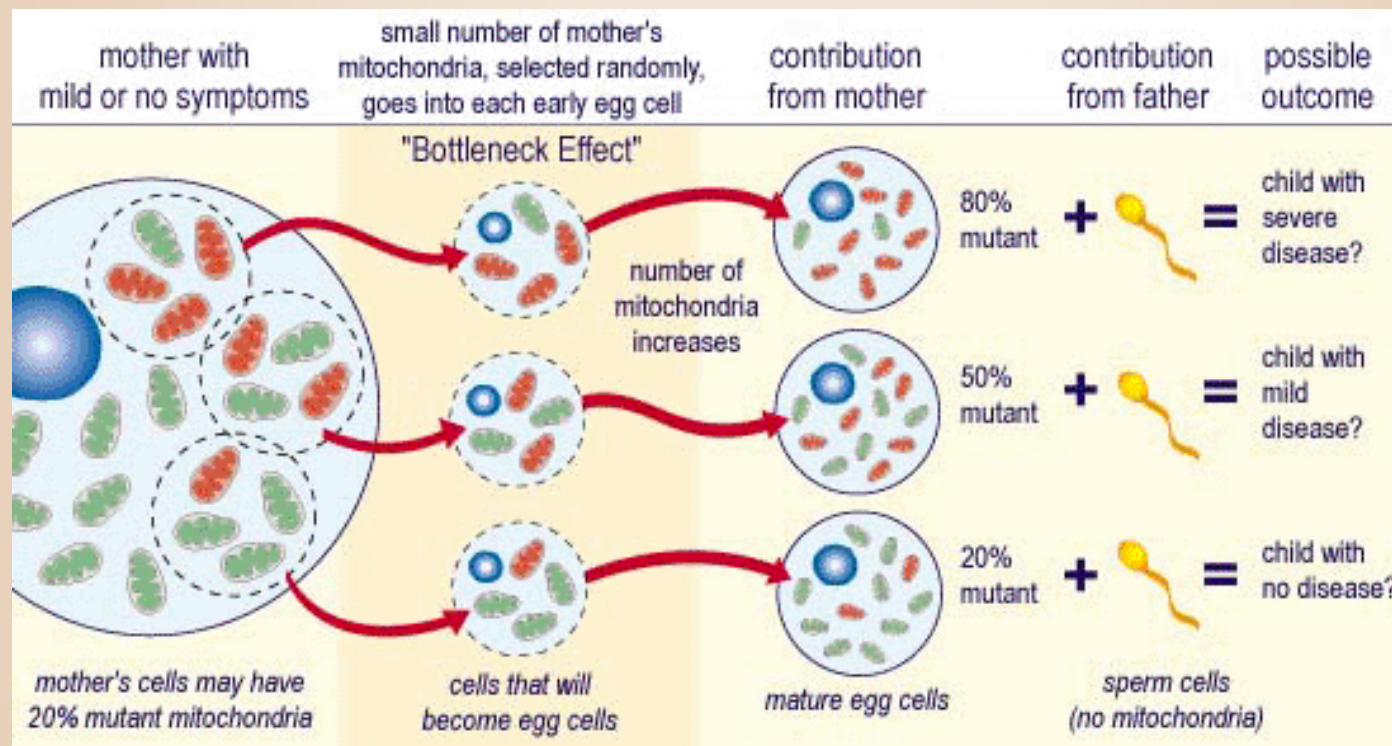


7. Polimorf variációk földrajzi helyvel korrelálnak

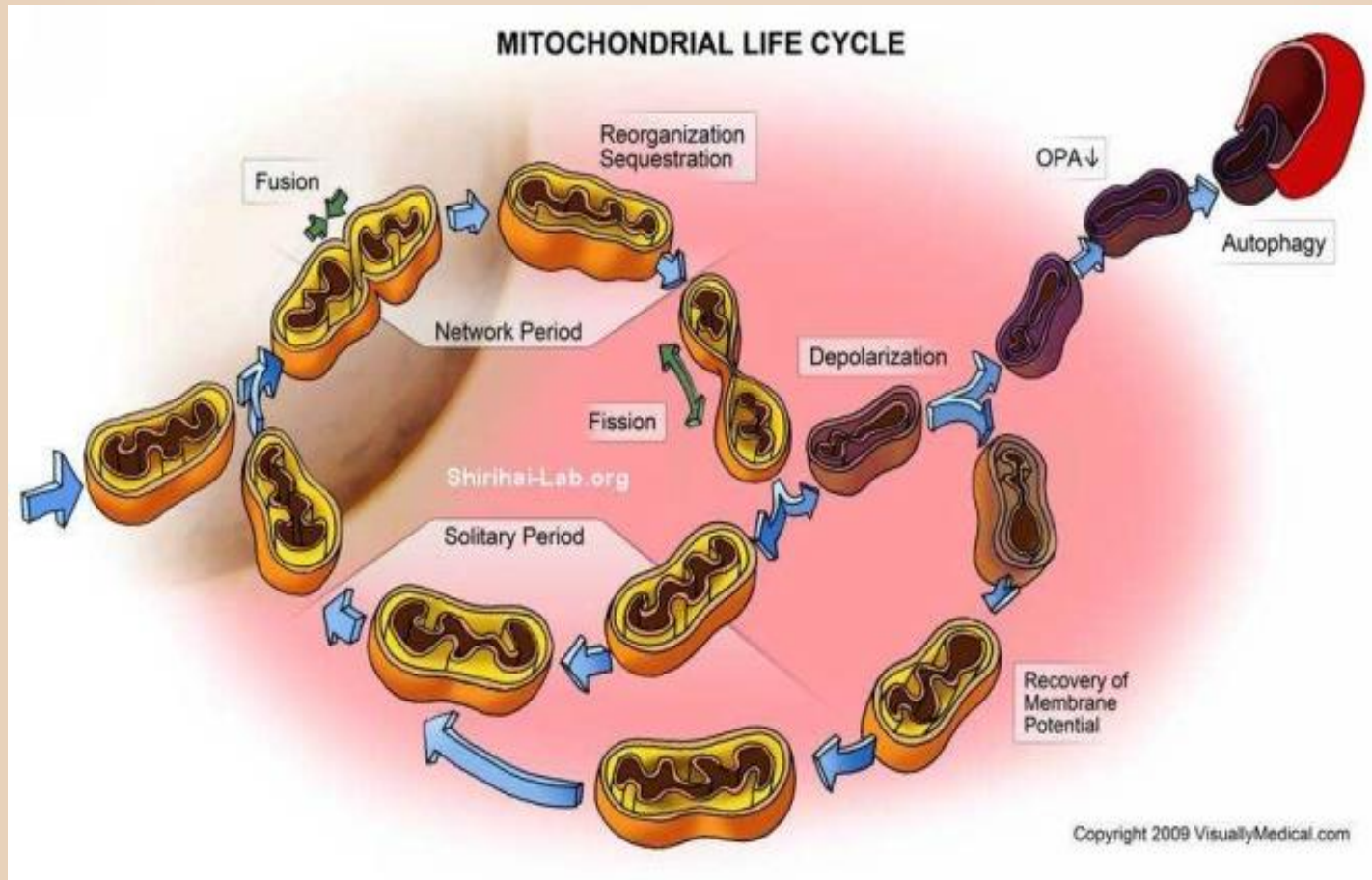
8. Az **mtDNS replikatíven szegregálódik**: heteroplazmikus sejt esetén többszöri sejtosztódás után egyik, vagy másik kerül többségbe.

Rho⁰, cibrid sejtek

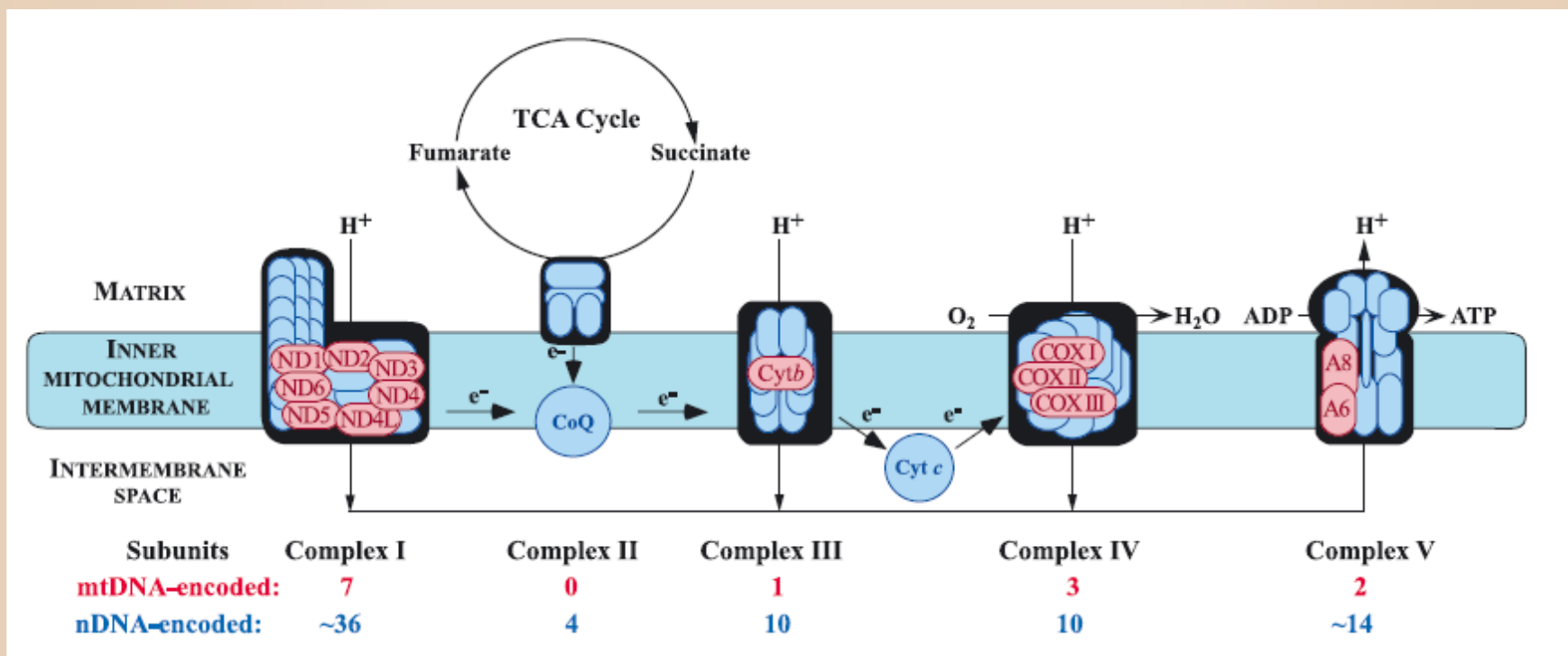
9. **Eltérő az egyes sejtek „mutációérzékenysége”**

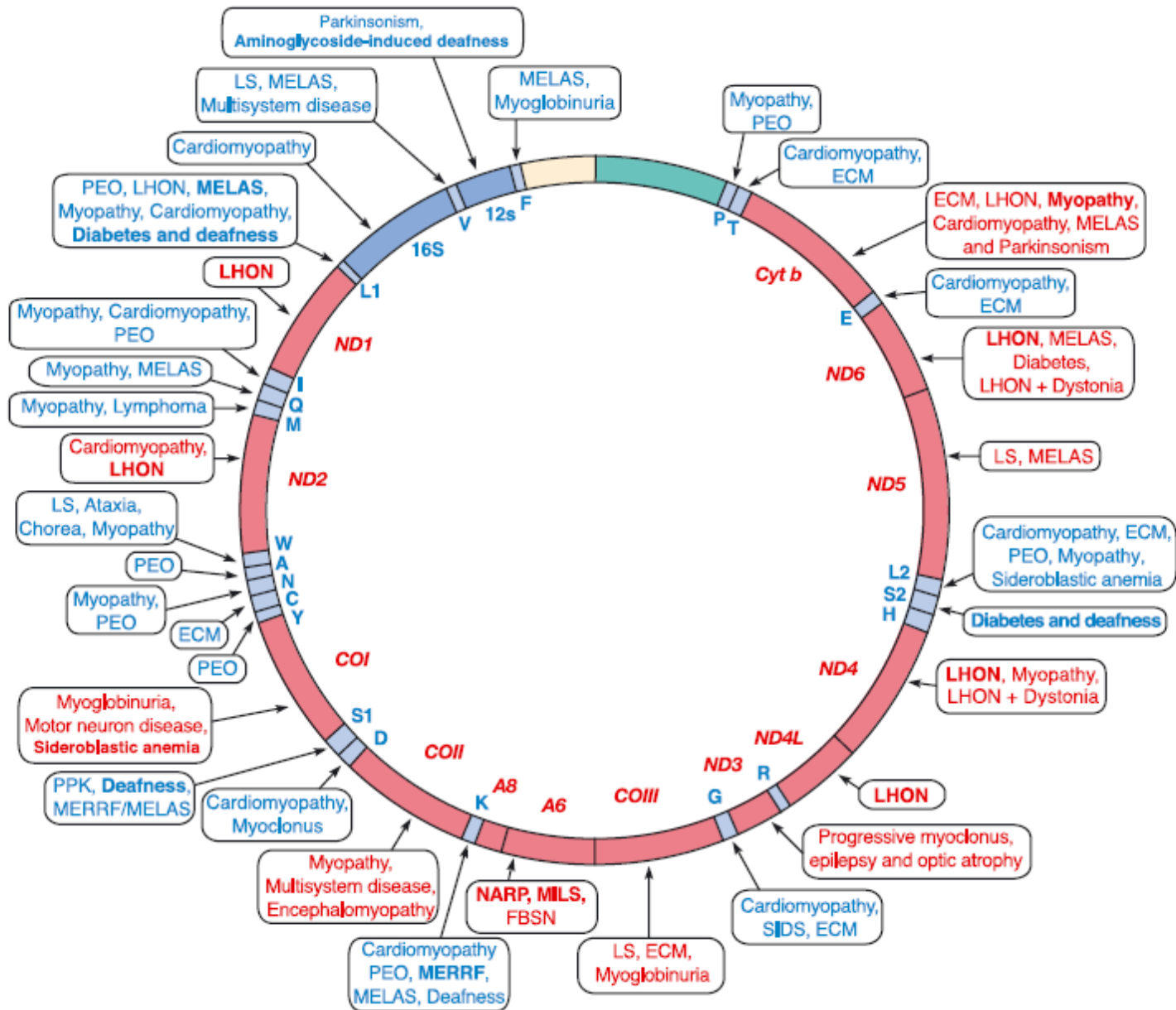


10. Mitokondriális fúzió, hasadás



1988 első mtDNS mutáció (betegség leírása)





Megjelenésük kettős maximumot mutat:

1. Az élet első 3 évében
2. A pubertást követően a 40. életévig

Rendkívül diverz fenotípus

Szinte minden szervrendszert érinthet

Az izolált egy szervet érintő eset ritka.

} nehéz a diagnózisa

↓
LHON

Gyakran laza a kapcsolat a genotípus és az észlelt klinikai fenotípus között: 3243A>G: CPEO, MELAS MIDD

Egyazon szindróma háttérében többféle genetikai eltérés is állhat.
Leigh szindróma

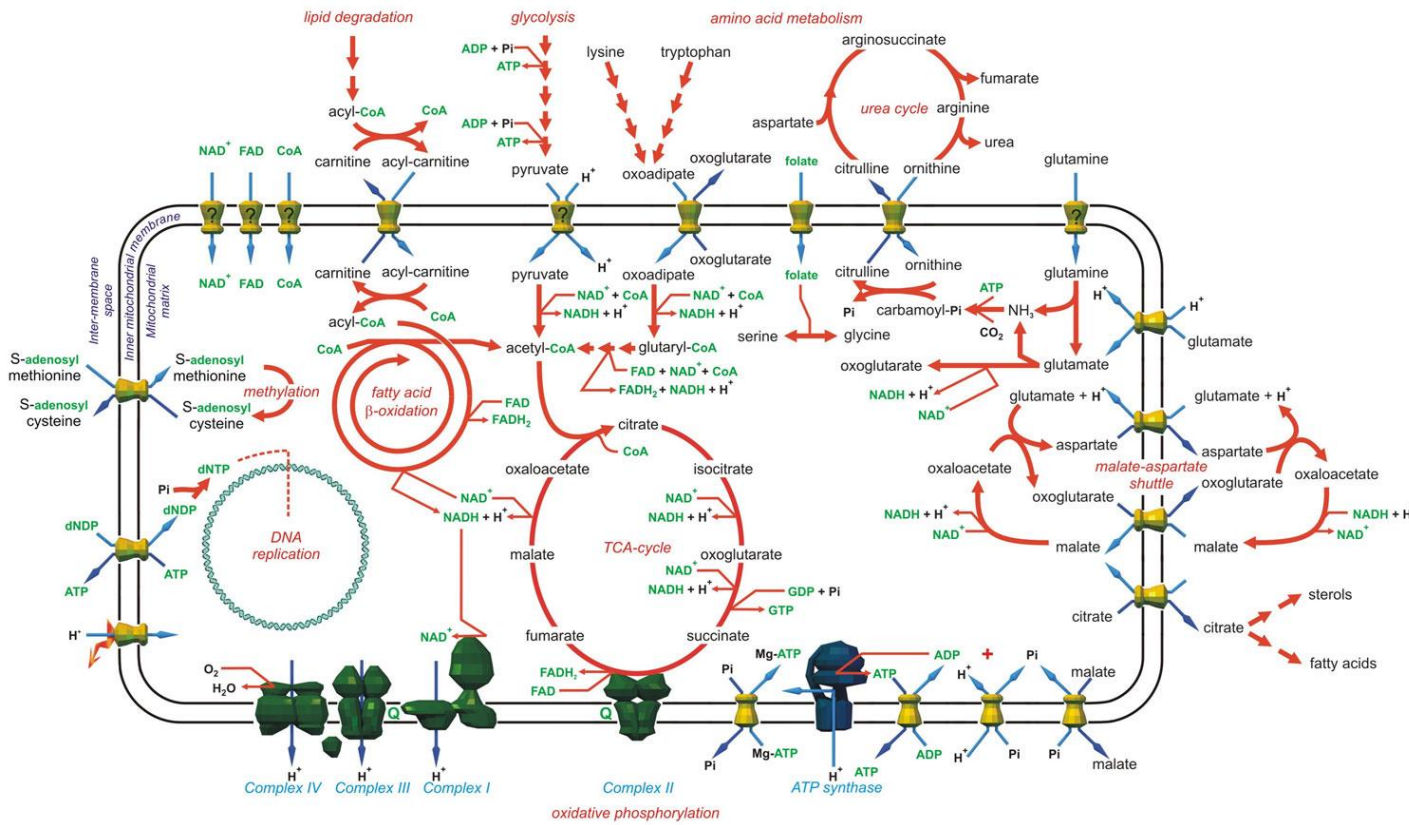
Gyerekkorban jelentkező mitokondriális betegségek

1. Általában súlyosak (de nem feltétlenül halálosak).
2. Gyakran recesszív nDNS vagy nagyfokú mtDNS heteroplazmia áll a háttérben
3. Tünetek: hipotónia, általános gyengeség, növekedési képtelenség, fáradtság, mozgás intolerancia, hányás, szélütés (rohamok), encephalopátia

Gyakoriak a vesét érintő rendellenességek, hipertrófiás kardiomiopátia, szenzorneurális hallásvesztés (diverz genetikai háttér).

Mitokondriális betegségek

Energia



Nomenklatura: gén neve * klinikai fenotípus nukleotid pozíciója neve

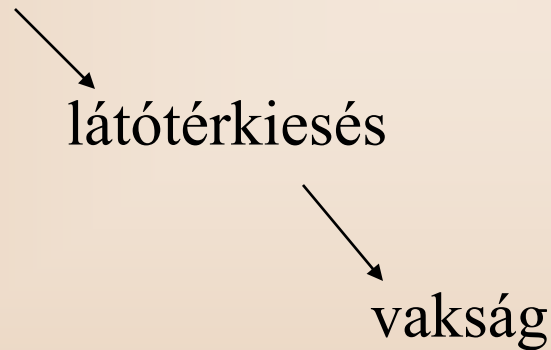
MTNDG * LDYT14459A

Szubsztitúciók

Léber-féle öröklött optikus neuropátia

LHON: Leber Hereditary Optic Neuropathy

Tünetek: középkorú betegek akut, szubakut központi látásvesztése



18 mtDNS mutációt hoztak összefüggésbe vele.

Európában **4 mutáció** található meg a betegek **80%-ban**.

1. MTND6*LDYT14459A ritka
2. MTND4*LDYT11778A esetek 50%-a (EU), 95%-a (Ázsia)
3. MTND1*LDYT3460A 15% (EU)
4. MTND6*LDYT14484C 15% (EU)

Mind komplex I szerkezetváltozást okoz  koenzim Q szint csökken

Homoplazmiás esetben a kialakulási rizikó magasabb: férfiak, súlyos alkohol fogyasztás, dohányzás esetén.

Leigh szindróma

A gyerekkorban észlelt leggyakoribb mitokondriális szindróma: 3 hónap – 2 éves kor között, 75 gén rendellenesség állhat a háttérében
Szimmetrikus demielinizációval és vaszkuláris proliferációval járó spongiform corpus striatum és agytörzs degeneráció

MTATP6*NARP8993G

MTATP6*NARP8993C

MTATP6*FBSN9176C

Az ATP szintáz 6-os alegységét változtatják meg.

Mindig heteroplazmikusak.

A mutáns DNS mennyiségétől függnnek a tünetek.

Enyhe retinitis pigmentiosától a súlyos neurológiai tünetekig

Fehérjeszintézis mutációk

rRNS

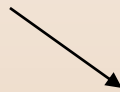
tRNS

gének módosulása miatt

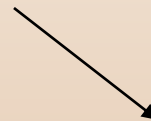


gyakorlatilag az egész mitokondriális
fehérjeszintézis sérülését eredményezik

Általában az mtDNS-ek csak kis részét érintik



Csak részleges károsodások



Változatos klinikai képek

Enyhébb mutációk

Homoplazmikusak, idősebb életkorban fellépő megbetegedéseket okoznak: Alzheimer-, Parkinson betegség, hallás neuroszenzoros elvesztése

MTTQ*ADPD4336C mutáció Alzheimer betegek 5%-ban előfordul (EU)

12 S rRNS gén mutációja

MTRNR1*DEAF1555G

Aminoglikozid antibiotikumok

Más környezeti faktorok

Neuroszenzoros
hallásvesztés

Mérsékelten súlyos tRNS mutációk

Általában heteroplazmikusak  tünetek a sérült DNS arányától függenek

A korral növekszik a mutációk száma (súlyosbodnak a kórképek)

MERRF: Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers

MTTK*MERRF8344G

Neuroszenzoros hallásvesztés, mitokondriális miopátia és szakadozott vörös rost szindróma.

Mioklónikus epilepsziát is okozhat.

MELAS: Mitochondrial Encephalopathy, Lactate Acidosis and Stroke like episodes


MTTL1*MELAS3243G

Mitokondriális enkefalopátia, tejsavas acidózis és szélütésszerű epizódok. Amennyiben nagy számban fordul elő.

Kis %-ban felnőtt korban kezdődő diabetes mellitus (1-es típusú) süketséggel, vagy anélkül

Súlyosabb tRNS mutációk

Pl.: MTTI*FICP4269G

Az aminosav kötő kar tövében található bázispárt változtatja meg  korai multisisztémás megbetegedés 18 éves korig szívelégtelenség miatt bekövetkező halál

Átrendeződési mutációk

Okuláris miopátiák

Felnőttkori diabetes

Kearns-Sayre szindróma

Súlyosabb formája 20 éves kor előtt kezdődik

-kardiális vezetési zavar

-Agyi ataxia

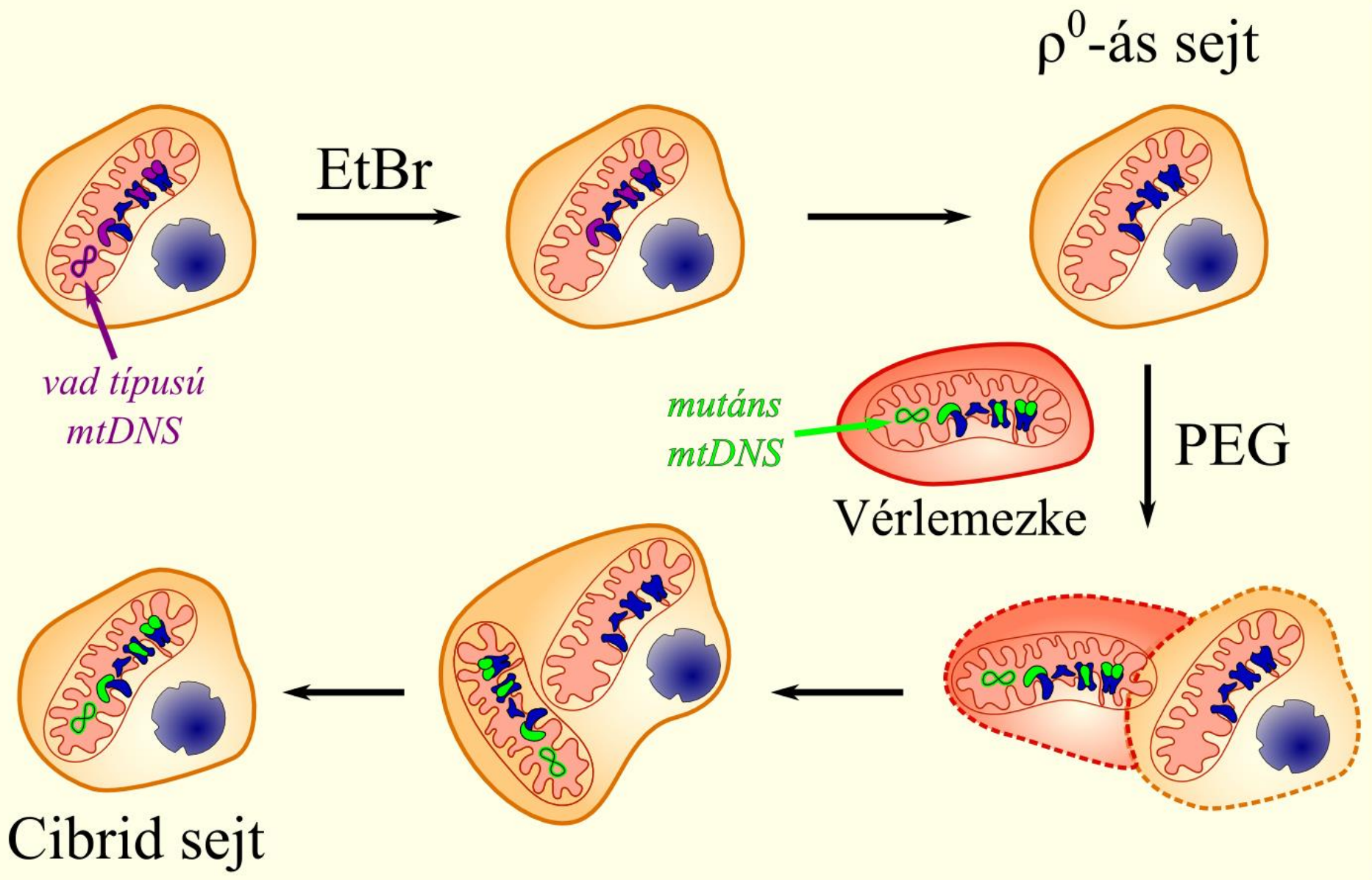
-Emelkedett fehérjetartalom a gerincvelői folyadékban

mtDNS depléciója

DNS polimeráz γ deficienciája áll a háttérben feltehetőleg



gyermekkori miopátiák

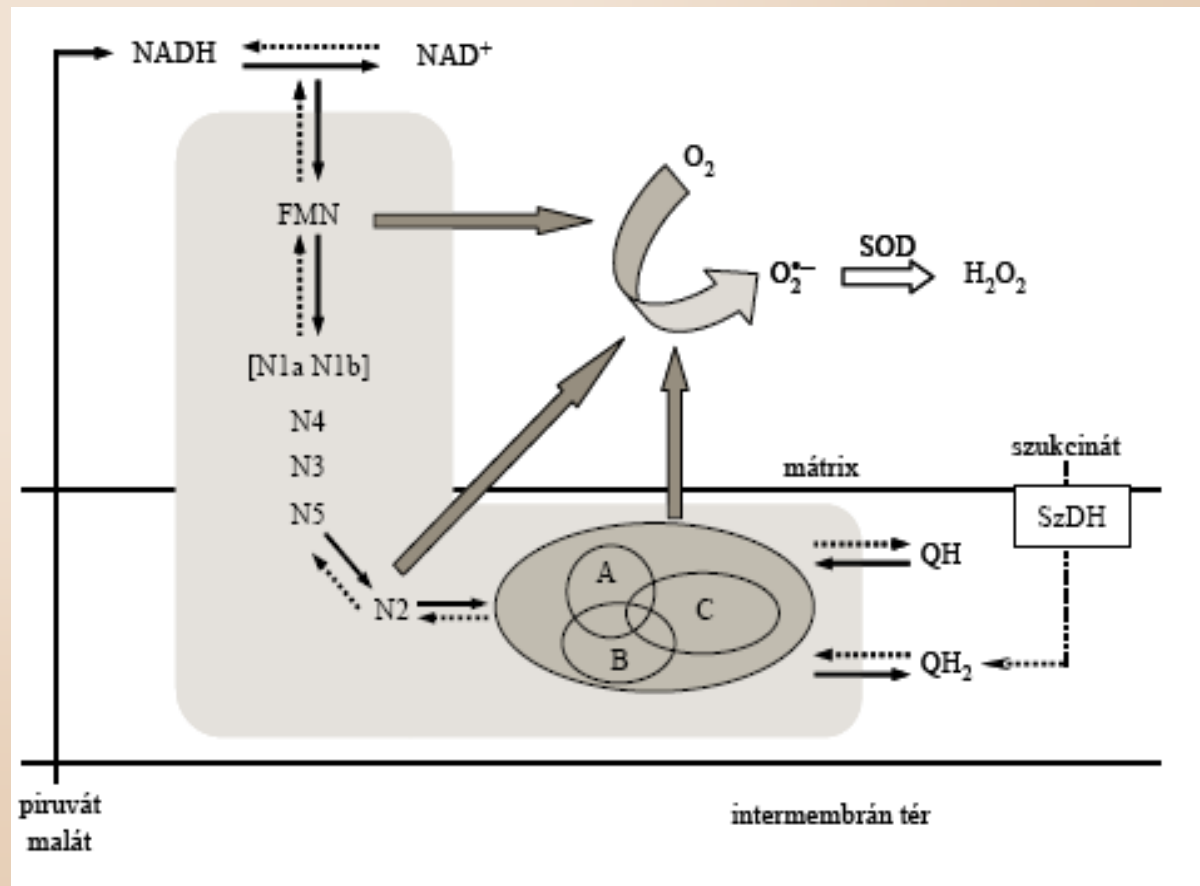


Mitokondriális ROS képződés

A mitokondrium patológiás körülmények között (pl.: isémia-reperfúzió) jelentős mértékben termel reaktív oxigén vegyületeket (ROS)

1. H_2O_2
2. $\text{O}_2^{\cdot-}$
3. OH^{\cdot}

Legnagyobb részt a respirációs komplexek tökéletlen működése során a komplex I-en és III-on keletkeznek



1. H_2O_2



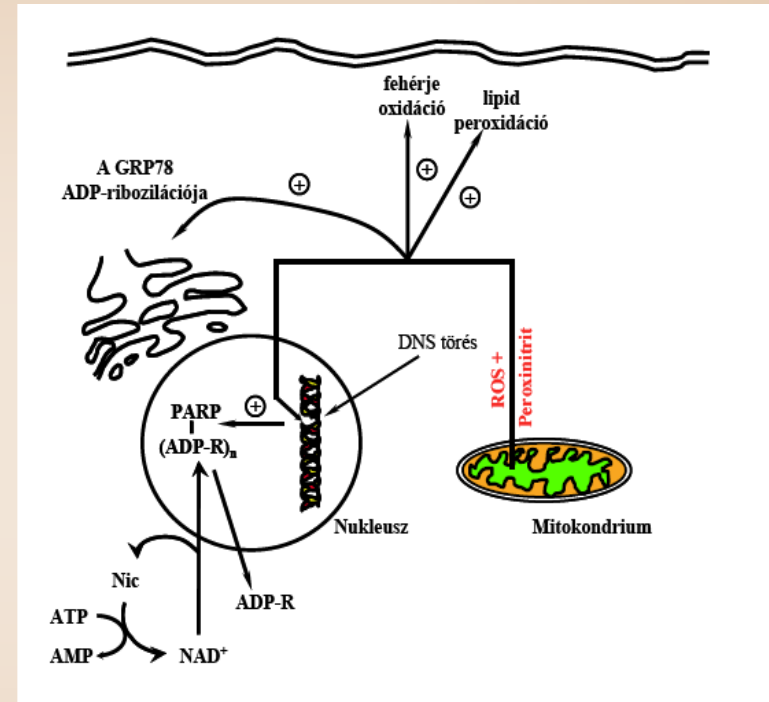
2. $\text{O}_2^{\cdot-}$

3. OH^{\cdot}

1. Lipid peroxidáció

2. Fehérje oxidáció

3. DNS károsodás



Lipid peroxidáció → mitokondriális membránrendszer károsodása

Nekrotikus sejthalál

Mitokondriális proapoptotikus
fehérjék kibocsátása

proapoptotikus fehérjék:

Smac-DIABLO

AIF: apoptózist indukáló faktor

endoG: endonukleáz G

mitokondriális prokaspázok

citokróm c

Intermembrán térből a
citoszolba kerülnek

apoptoszóma összeállása

kaspáz rendszer aktiválása

Apoptózis

ROS → citoszolikus Ca^{2+} szint megnő



Mitokondriumba áramlik



Ca^{2+} gátolja a NADH-ubikinon e^- transzfert



Komplex I-en további ROS képződés

$\text{ROS} + \text{Ca}^{2+} + \text{P}_i$ → Pórusképződés a mt membránon



Membránpotenciál összeomlik

Belső membrán megduzzad

Ledobja a külső membránt

Proapoptotikus fehérjék
kiszabadulnak

→ a mitokondrium széteshet → Ca^{2+} felszabadulás

További mitokondriumok károsodhatnak

↓ ATP hiány

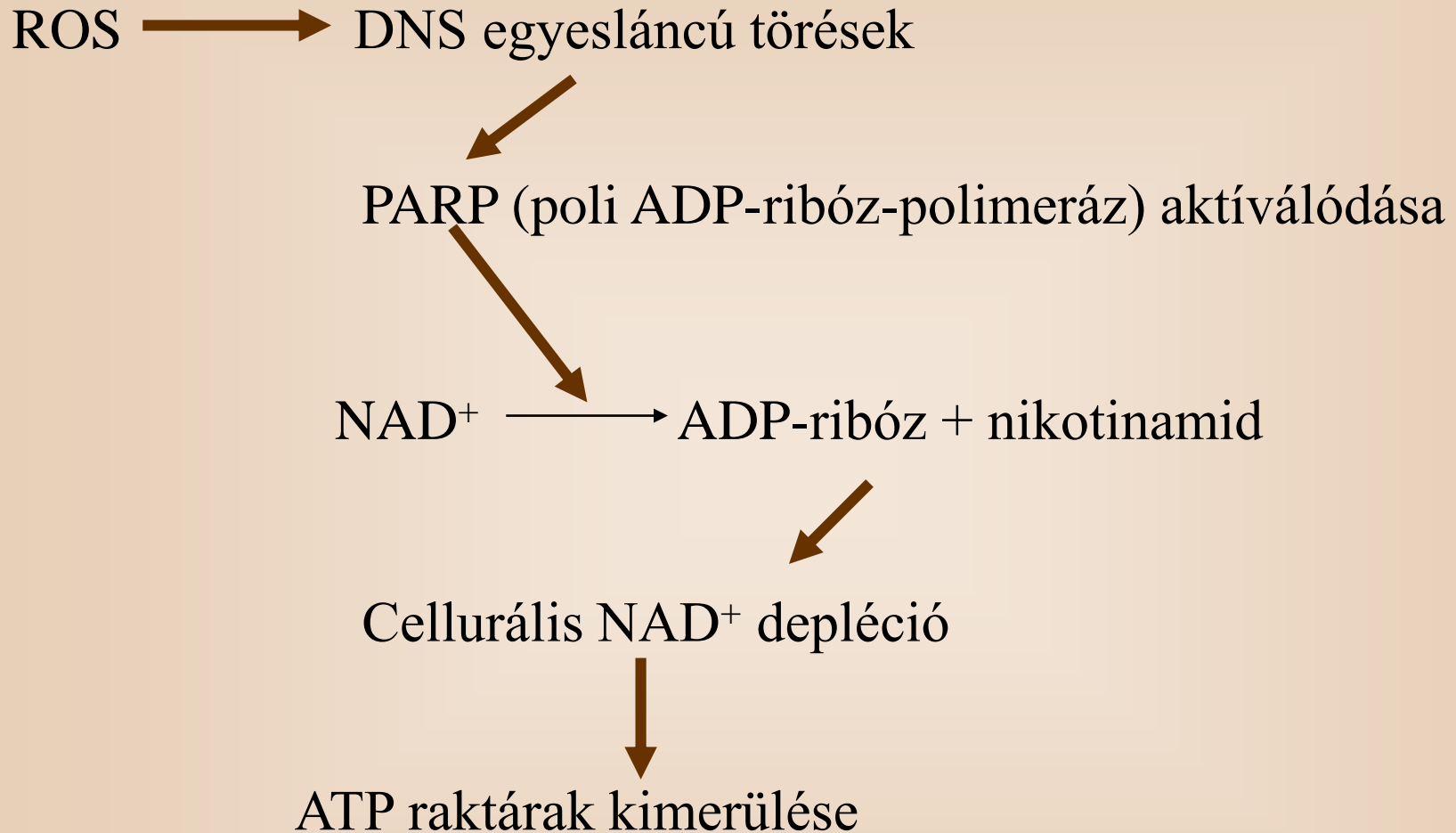
↓
Nekrózis

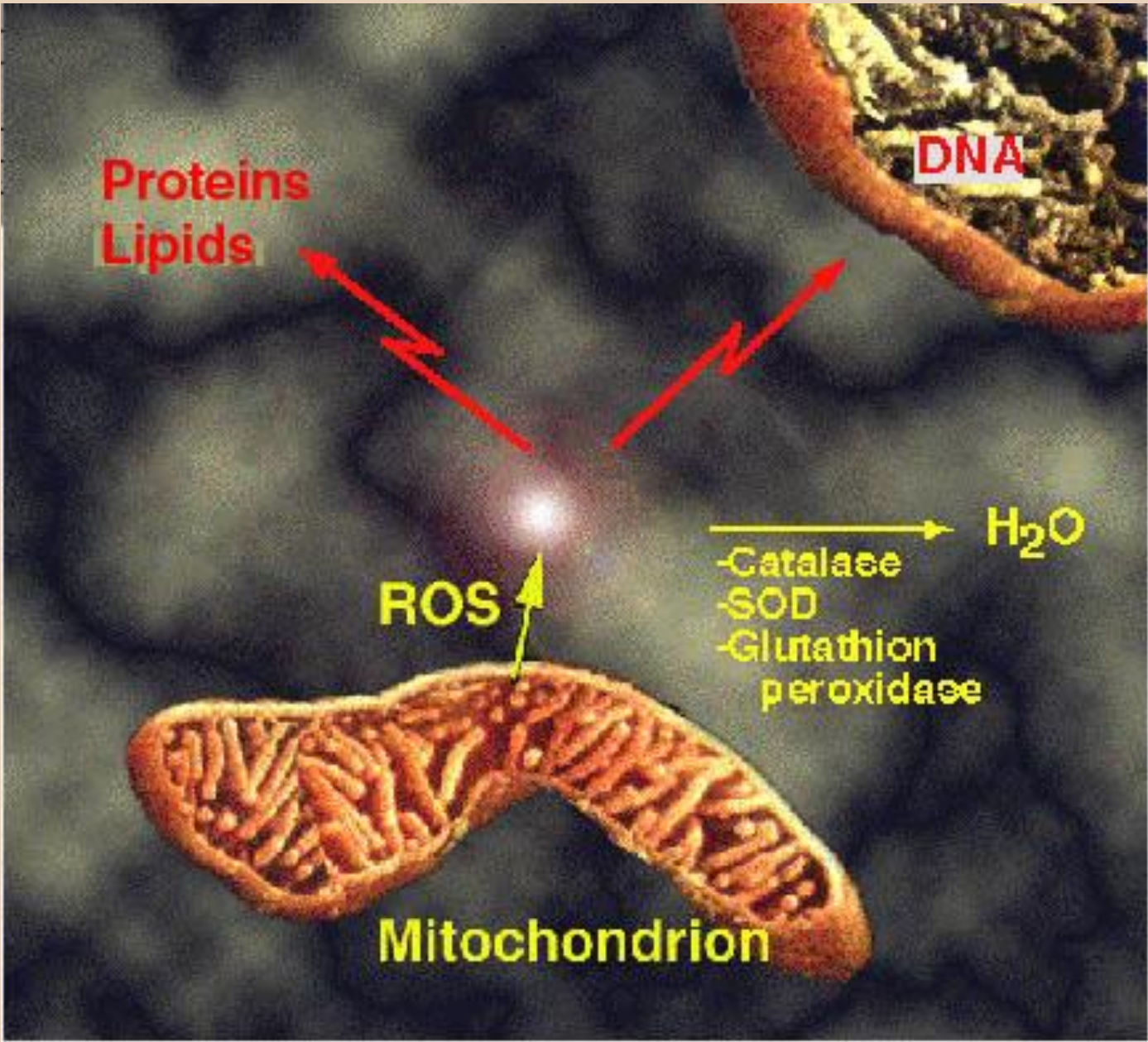
P1.: infarktust követő szövetelhalás

ROS szerepe egyes betegségek patogenezisében:

1. Szívinfarktus
2. Szívelégtelenség
3. Kardiomiopátia
4. 2-es típusú diabetes
5. Isémiás agykárosodás
6. Neurodegeneratív megbetegedések

Oxidatív DNS károsodások

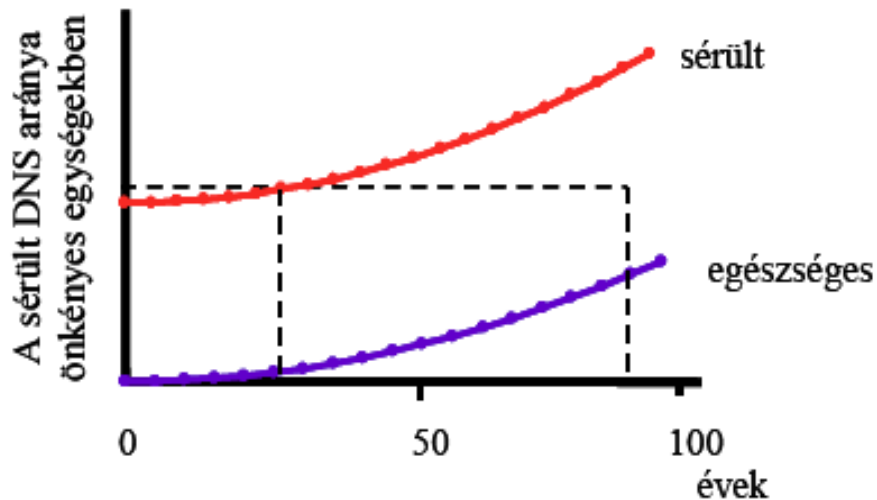




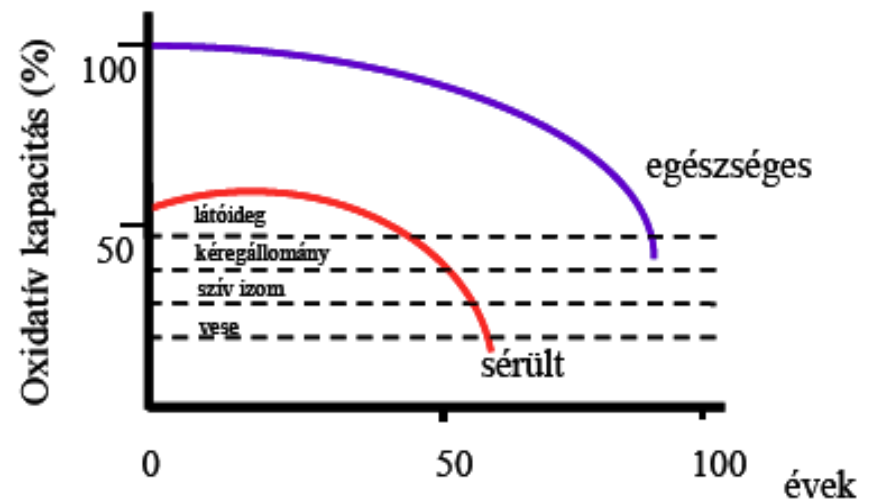
A mtDNS hibajavító képessége sokkal gyengébb, mint a nDNS-é.



Korral nő a mtDNS deléciók száma → Csökken a respirációs komplexek aktivitása



A



B

Parkinson kór

Alzheimer kór

Huntington kór

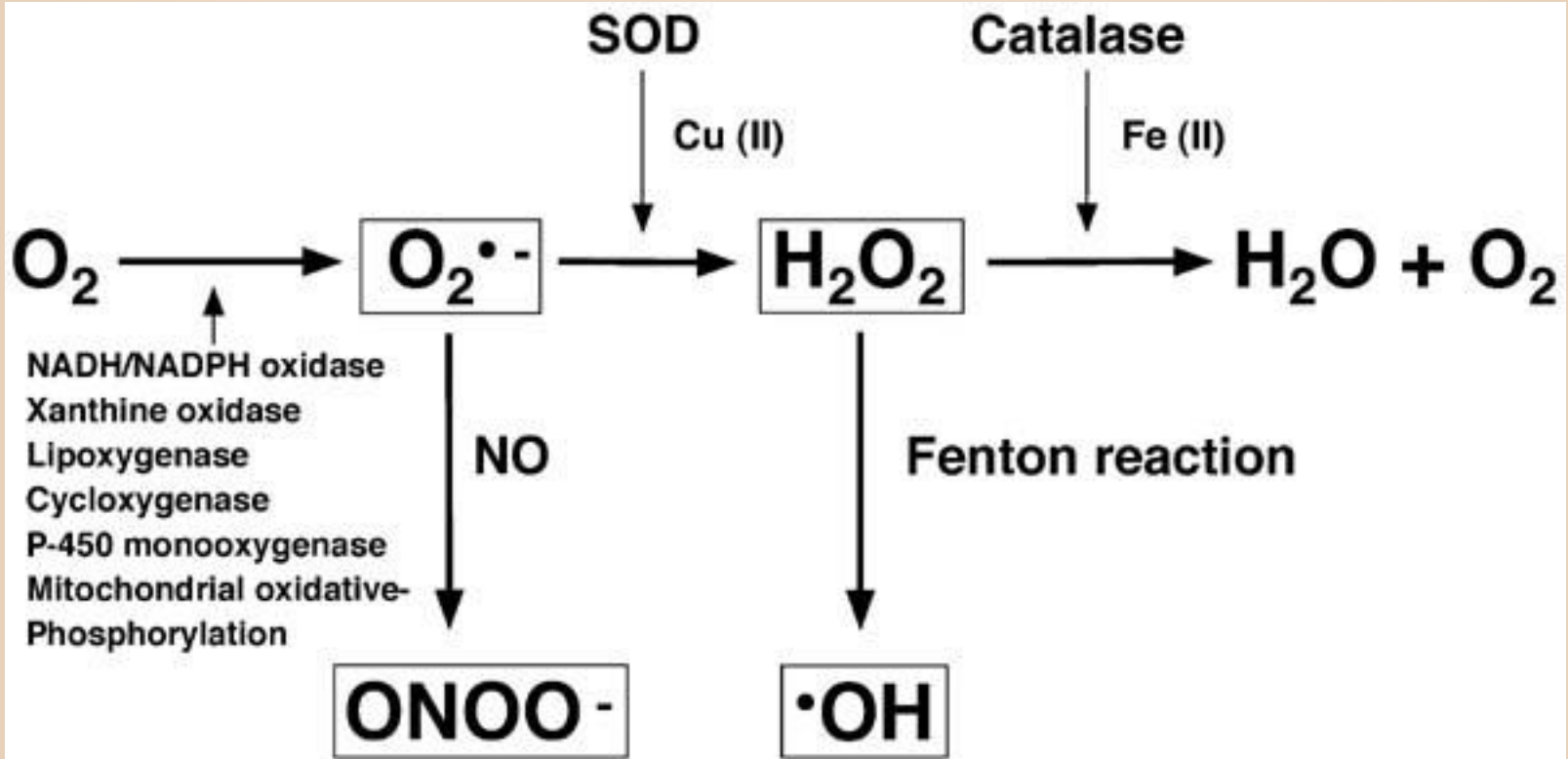
Amiotrófiás laterális szklerózis

Járulékos mtDNS károsodás
a fokozott ROS termelés
miatt

Energia kiesés sejtpusztulás

?

Ördögi kör

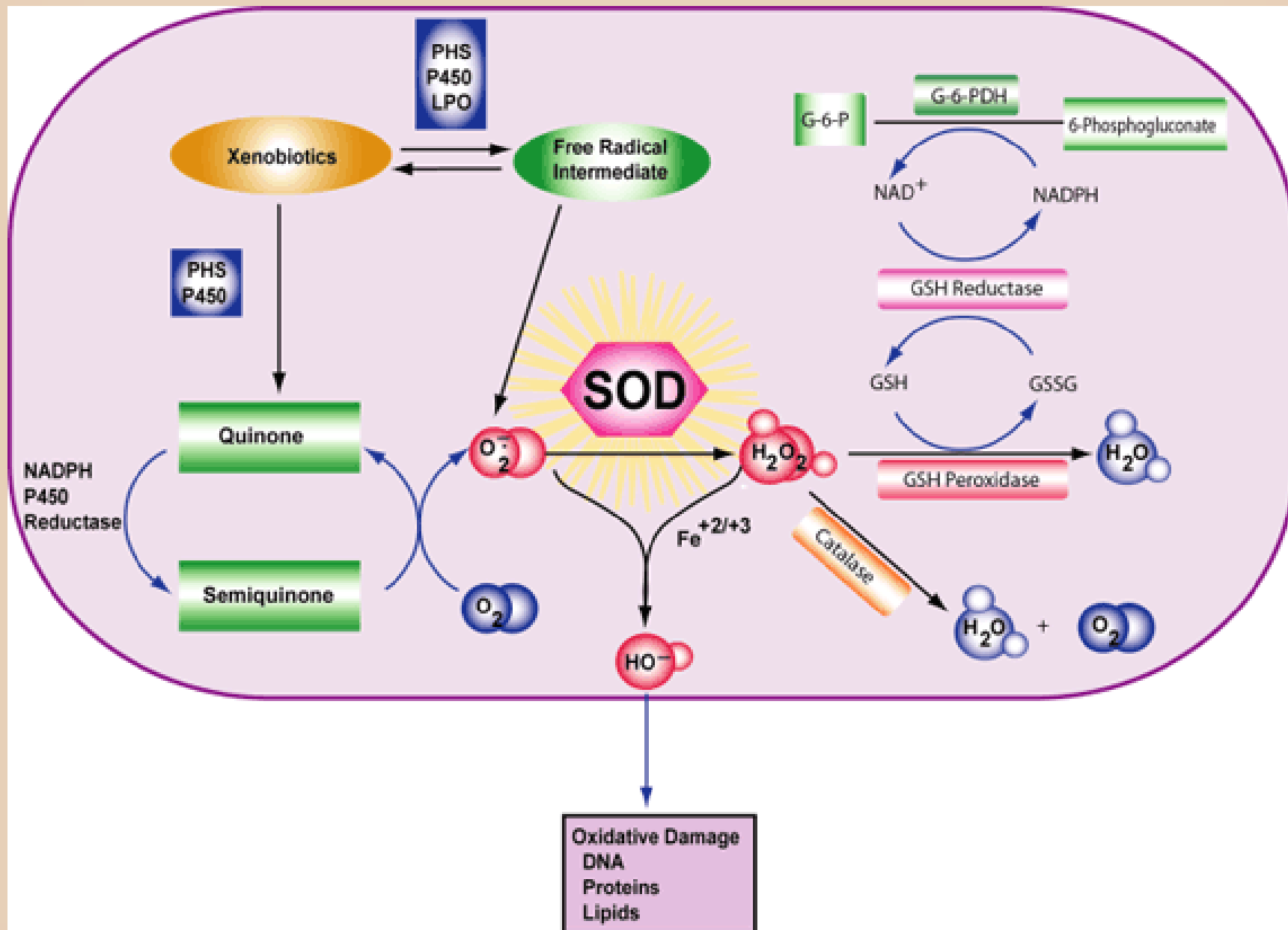


Redox homeosztázis

redox pufferek

1. Fehérje tiolok (>25 mM)
2. Glutation (1-10 mM)
3. Piridin nukleotidok (1-2 mM)
4. Intermedier metabolitok, pl.: laktát/piruvát (1-2 mM)

Enzimes antioxidáns védelem



Szuperoxid-dizmutáz

SOD1 (Cu/Zn): citoszol, sejtmag, IMS

SOD2 (Mn): mátrix

SOD3 (EC-SOD): extracelluláris tér

SOD1 mutáció: amiotrófiás laterálszklerózis