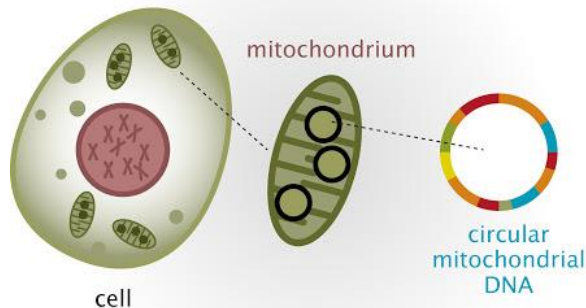
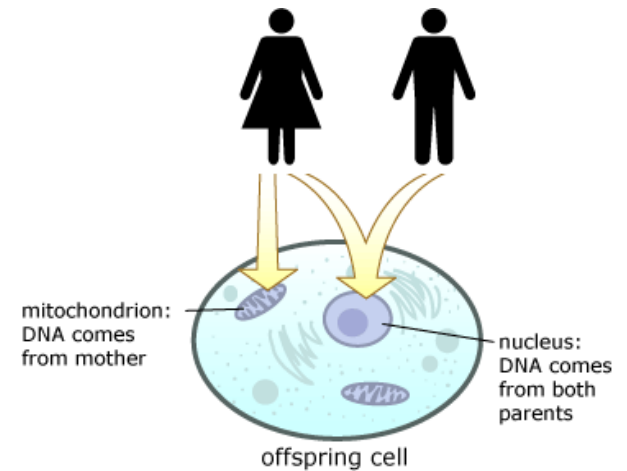


GENOMUL MITOCONDRIAL

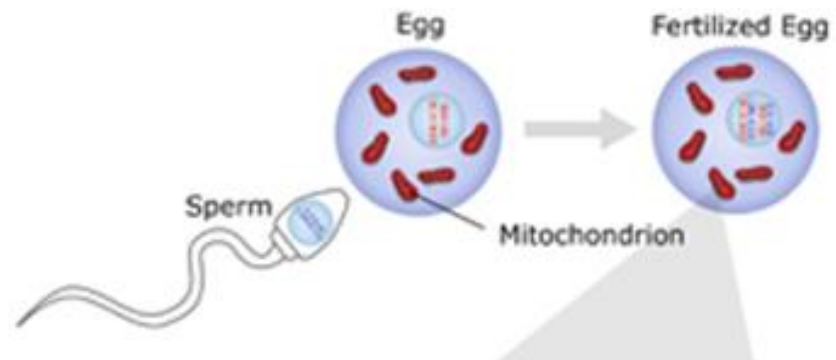
Genomul mitochondrial

Celulele umane conțin între 500 și 2.000 de mitocondrii (**cele mai multe conțin aproximativ 1000**), fiecare dintre aceste organite având în alcătuirea ei 2 - 10 molecule circulare de ADN dublu catenar, formate din câte **16.569 pb.**

ADN mitochondrial reprezintă aproximativ 0,5 - 1 % din ADN celular total.

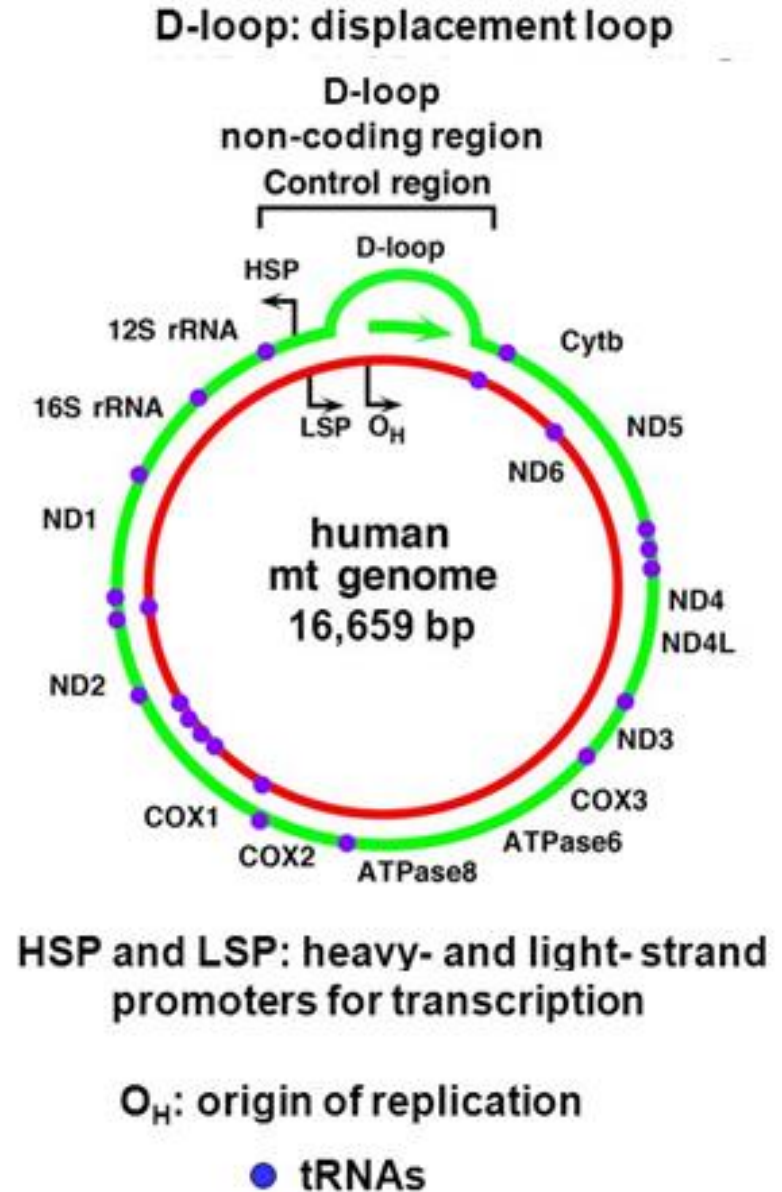


(c) CMG, UZ Brussels, Belgium



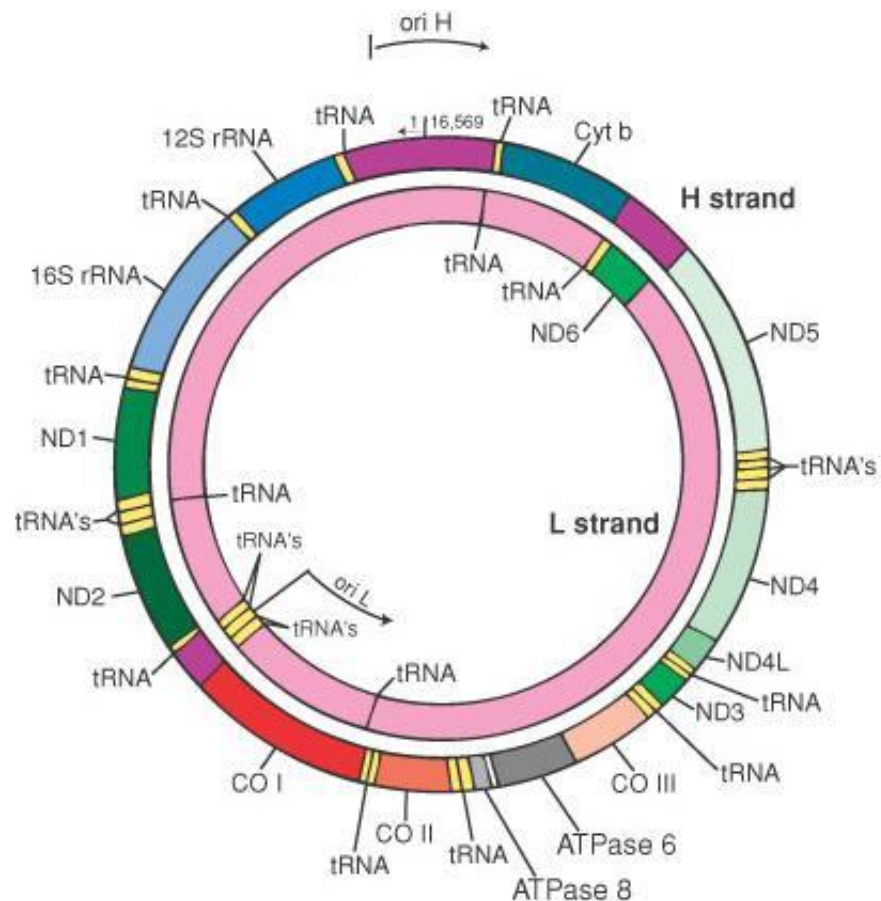
Caracteristicile genomului mitochondrial

- are o mărime de aprox. 16,6 kb (16569 pb)
- conține ADN dublu catenar de formă circulară
- fiecare moleculă ADN are 2 catene - o catena H și una L, ce se deosebesc prin conținutul lor în baze azotate, catena H (lanțul greu) este bogată în guanină și catena complementară – catena L (lanțul ușor) are un conținut mare de citozină
- ADNmt este lipsit de introni
- exceptând un segment de aproximativ 1.000 pb, (bucula D în care ADN este alcătuit din 3 catene) în care se află atât originea replicării lanțului greu, cât și promotorii transcrierii ambelor catene întreaga secvență a ADNmt este copiată în molecule funcționale de ARN.
- genele din ADNmt sunt contigue sau separate prin doar 1-2 pb.



Caracteristicile genomului mitocondrial

- ADNmt uman conține **37 de gene** care nu prezintă introni. Dintre acestea, **2 gene codifică pentru ARN ribozomal, 22 gene pentru ARN de transport mitochondrial și 13 gene pentru proteine ale lanțului respirator mitochondrial** (28 pe lanțul H și 9 pe lanțul L)
- toate cele 37 de gene sunt implicate în procesul fosforilării oxidative
- în procesul replicării, cât și în cel al transcrierii, ADNmt se comportă ca o unitate: o dată inițiate, cele două procese se desfășoară fără întrerupere, parcurgând întreaga lungime a moleculei.
- patru dintre cei 64 de codoni ai codului genetic al ADNmt au o altă semnificație decât cea a codonilor din genomul nuclear



First letter	Second letter				Third letter
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Stop	(Stop) Trp	A
	Leu	Ser	Stop	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile (Met)	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	(Ile) Met	Thr	Lys	(Arg) Stop	A
	Met	Thr	Lys	(Arg) Stop	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

Patru dintre cei 64 de codoni ai codului genetic al ADNmt au o altă semnificație decât cea a codonilor din genomul nuclear : UGA, care în citosol este transcris în codon stop, în matricea mitocondrială codifică triptofan; AGG și AGA codifică un codon stop în locul argininei, iar AUA codifică metionina în loc de izoleucină.

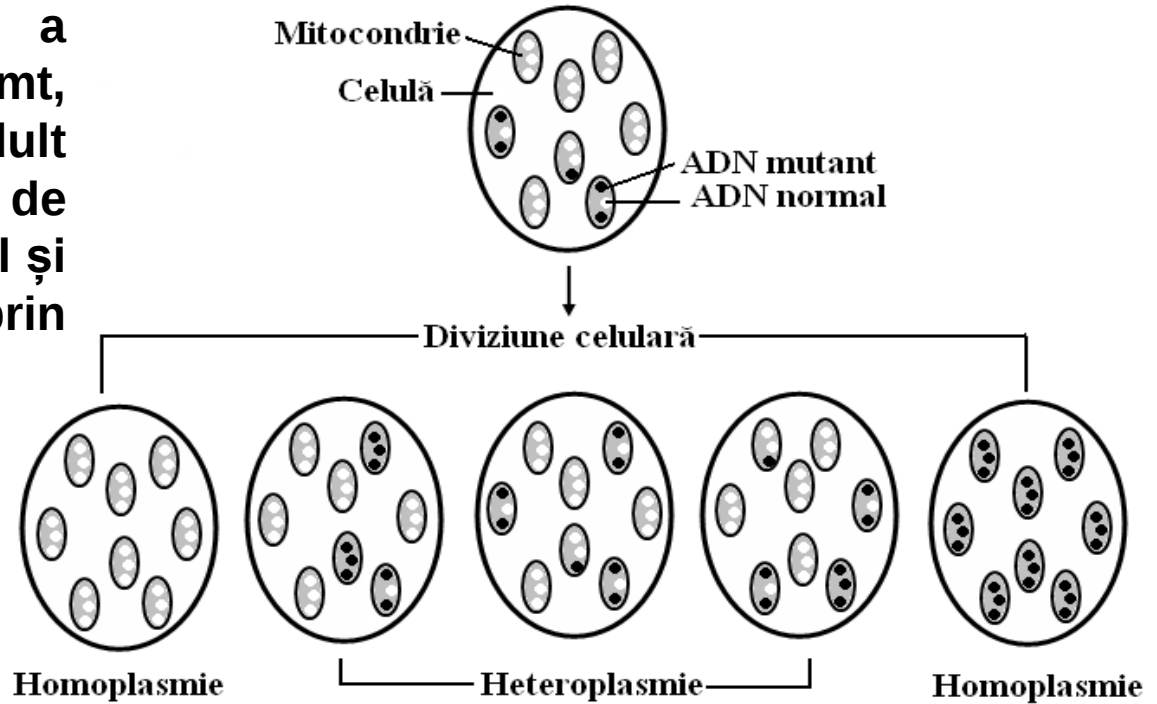
Codon	Codul genetic nuclear	Codul genetic mitocondrial
UGA	Stop	Trp
AUA	Ile	Met
AGA	Arg	Stop
AGG	Arg	Stop

Caracteristicile genomului mitocondrial

- ADN polimeraza gamma, enzima replicării ADNmt, operează cu o fidelitate inferioară celei a ADN-polimerazelor delta și epsilon, acceptând împerecheri greșite sau alunecând peste unul sau mai multe nucleotide.
- Mitocondriile nu posedă sisteme eficiente de reparare a ADN-ului
- ADNmt nu formează complexe cu histonele (care au rol protector) și de aceea este deosebit de vulnerabil la acțiunea agenților mutageni (de exemplu, radicalii liberi de oxigen sunt produși în cantități mari chiar în mitocondrii)

Aceste caracteristici explică de ce în ADNmt mutațiile se produc cu o frecvență de 10-20 de ori mai mare decât în ADN-ul nuclear.

Ca urmare a ratei înalte a mutațiilor produse în ADNmt, celulele somatice ale unui adult conțin, de regulă, mixturi de mitocondrii cu genom normal și cu genom modificat. prin mutații.

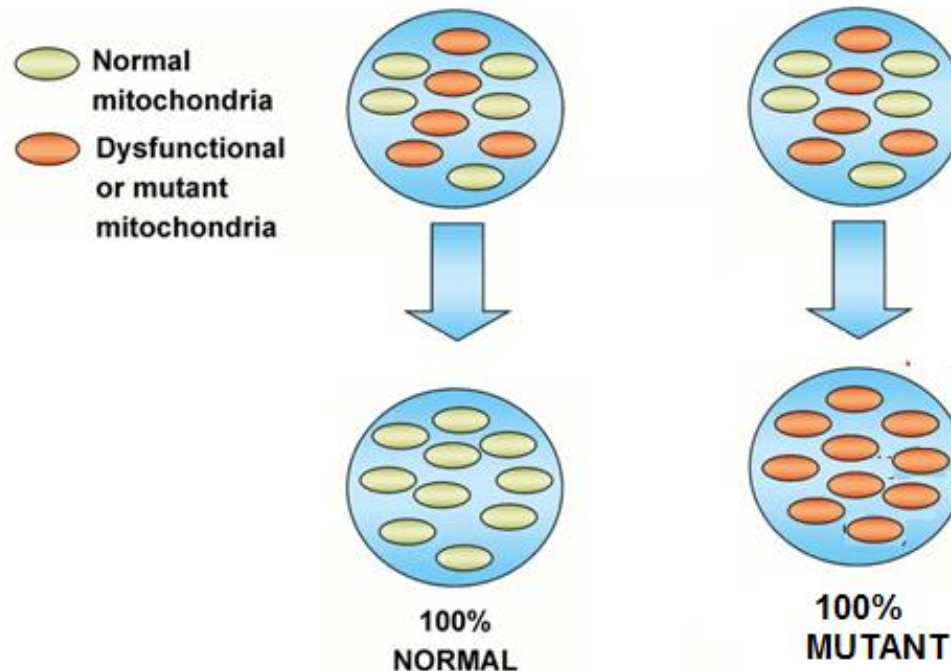


Heteroplasmie = coexistența într-o celulă a mitocondriilor genetic normale și a celor mutante

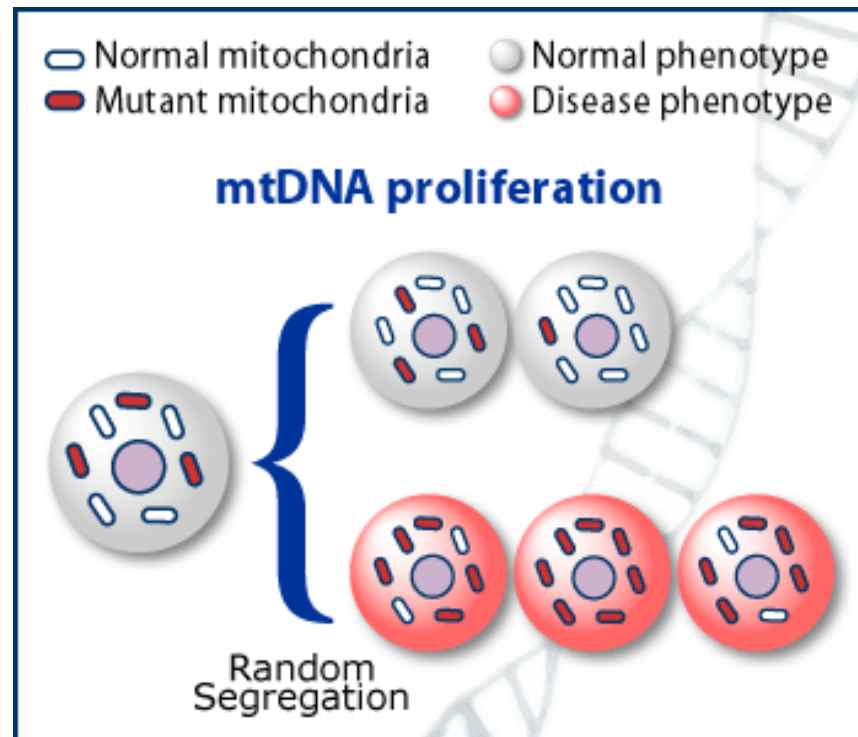
Homoplasmie = prezența exclusivă a unui tip normal sau anormal.

În cursul diviziunilor, distribuția mitocondriilor în celulele-fiice se realizează aleatoriu. În succesiunea generațiilor de celule somatice sau germinale, raportul dintre numărul mitocondriilor normale și cel al mitocondriilor mutante este însă supus unor variații importante, datorate fenomenului derivei genetice.

Segregare replicativă = procesul prin care se realizează reducerea de la heteroplasmie la homoplasmie (excluderea totală a uneia dintre subpopulații).

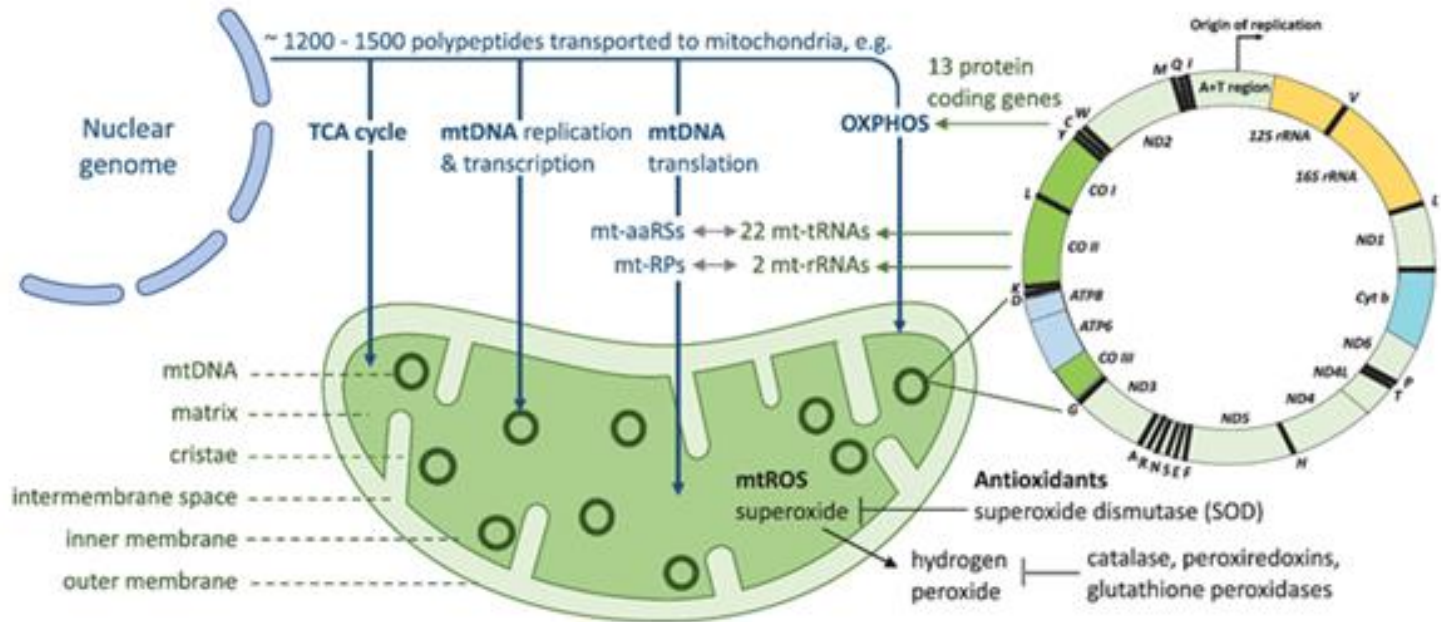


- Celulele conțin mixturi de mitocondrii
- heteroplasmie = ADNmt mutant și ADNmt normal
- homoplasmie = un singur tip, fie ADNmt mutant, fie ADN normal
- segregare replicativă = heteroplasmie → homoplasmie



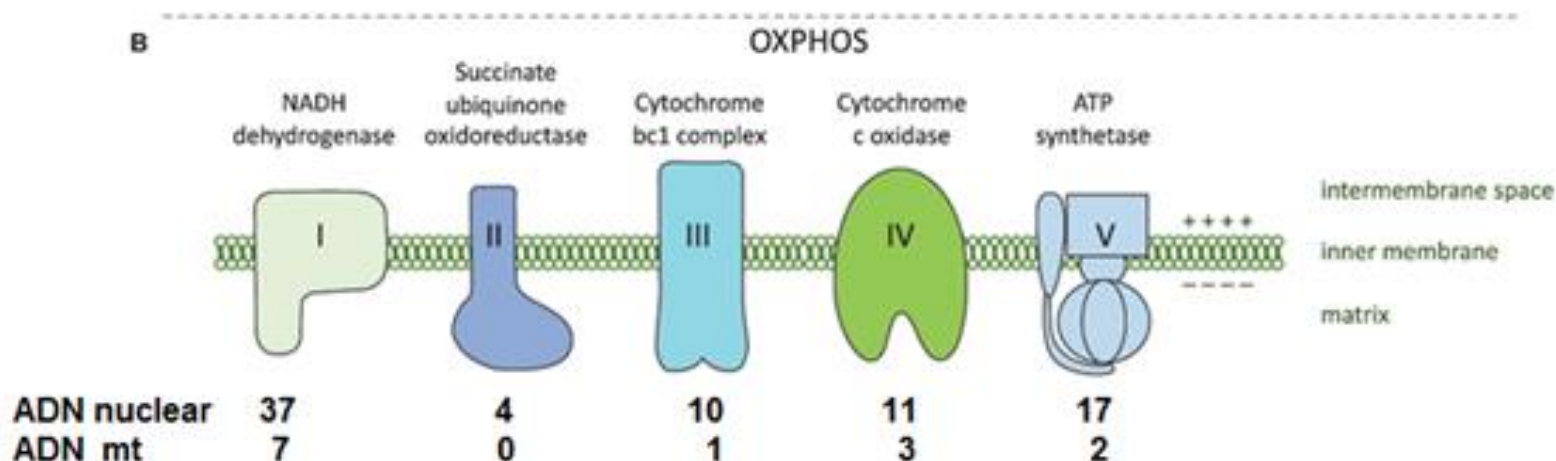
BIOGENEZA ȘI FUNCȚIILE MITOCONDRIILOR

Atât gene ce aparțin genomului nuclear (peste 1500), cât și genele mitocondriale (37 de gene) sunt implicate în biogeneza și funcționarea normală a mitocondriilor.



Toate cele 37 de gene din ADNmt sunt implicate în procesul fosforilării oxidative – generarea de energie. Mitocondriile mai îndeplinesc și alte funcții, cum ar fi controlul ciclului celular, biosinteza pirimidinelor, sinteza hemului, metabolizarea colesterolului, metabolizarea neurotransmițătorilor.

Lanțul respirator este format din peste 100 subunități proteice dintre care doar 13 sunt codificate de genomul mitocondrial, restul fiind gene nucleare.



Există 5 complexe enzimatice ale lanțului respirator:

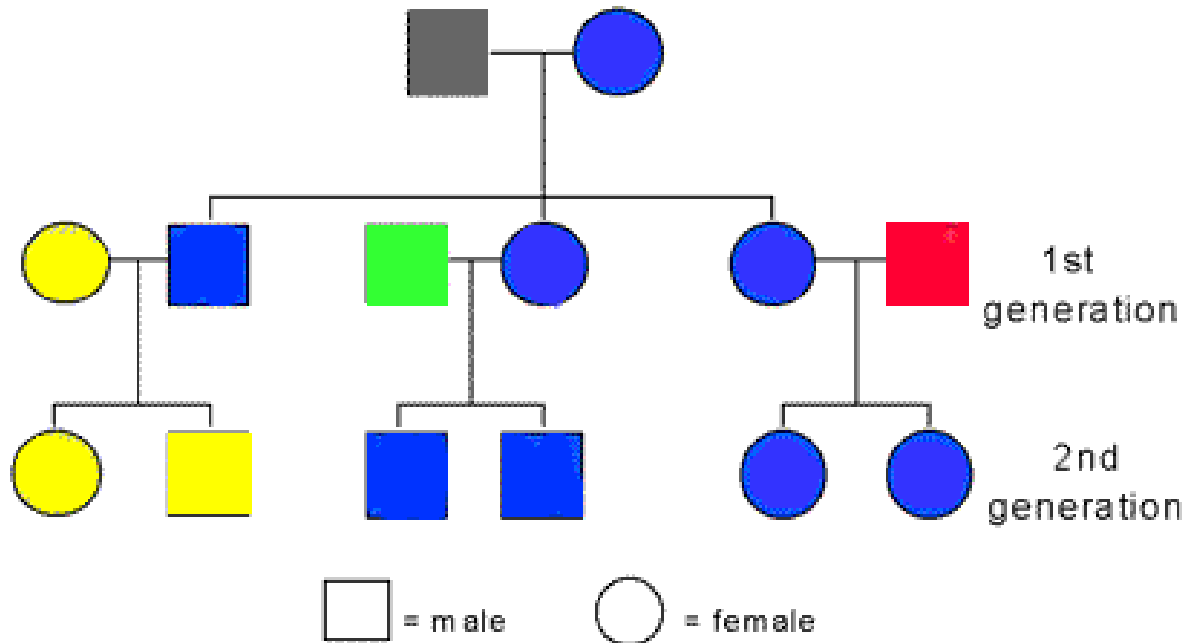
- 1) complexul I (NADH-dehidrogenaza)
- 2) complexul II (succinat dehidrogenaza)
- 3) complexul III (ubiquinol- citocrom c oxidoreductaza)
- 4) complexul IV (citocrom c oxidaza)
- 5) complexul V (ATP sintetaza)

Transmiterea mitocondrială

Mutațiile genelor din ADNmt (mutațiile punctiforme) se transmit în descendență pe cale maternă; mitocondriile fiilor și fiicelor sunt derivate din ovul.

Delețiile, recombinările, duplicațiile mari nu sunt tolerate în celule și nu sunt transmise.

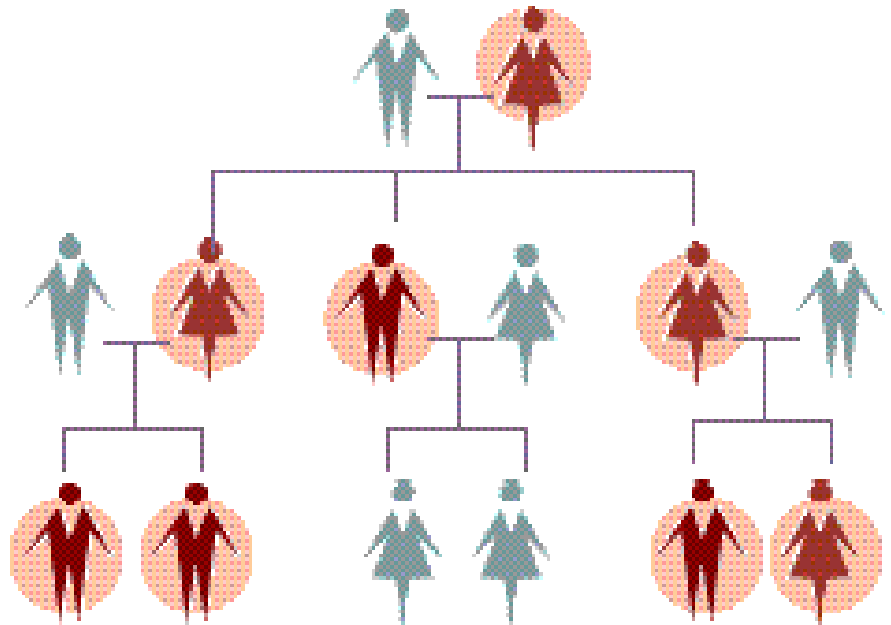
Bolile mitocondriale afectează atât băieții, cât și fetele, dar numai fiicele pot transmite boala; transmiterea de la tată la copil, nu este posibilă.



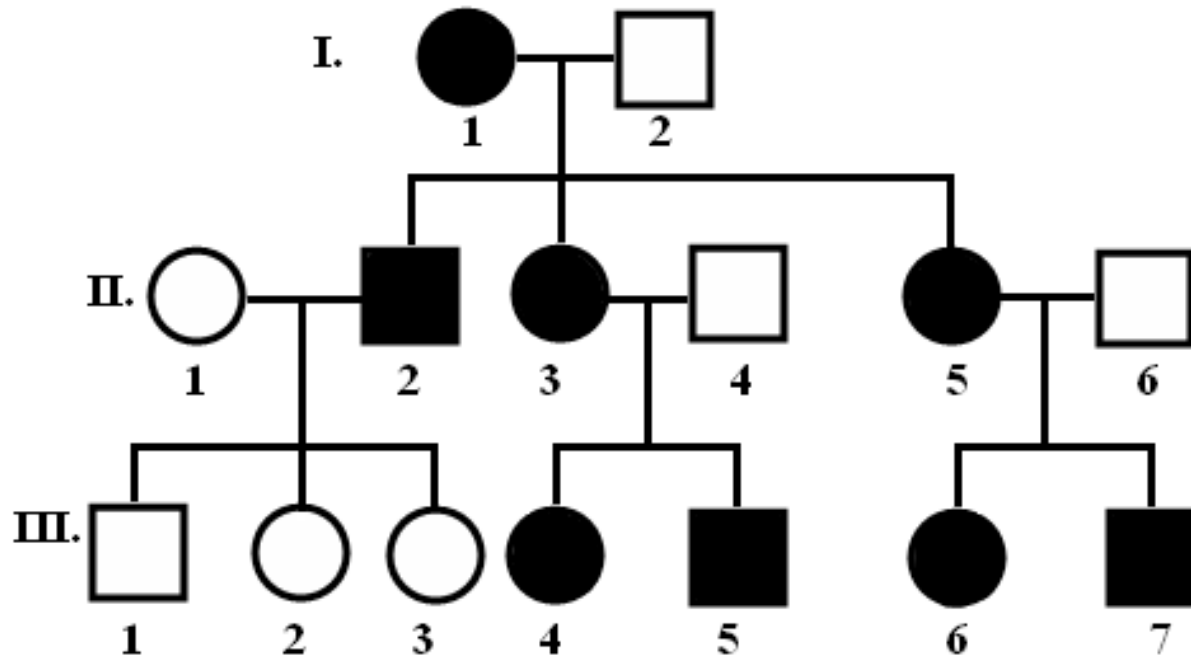
TRANSMITEREA MITOCONDRIALĂ

Genele mitocondriale se transmit exclusiv pe linie maternală, prin citoplasma ovulului. În timpul fecundației este reținut numai nucleul spermatozoidului, iar populația de mitocondrii a zigotului este asigurată exclusiv de ovul.

Deci, atât fiii cât și fiicele primesc genele mitocondriale numai de la mamă, iar în generația viitoare aceste gene sunt transmise numai de fiice. Acest tip de transmitere uniparentală este denumit ereditate maternală.



Mitochondrial DNA Inheritance



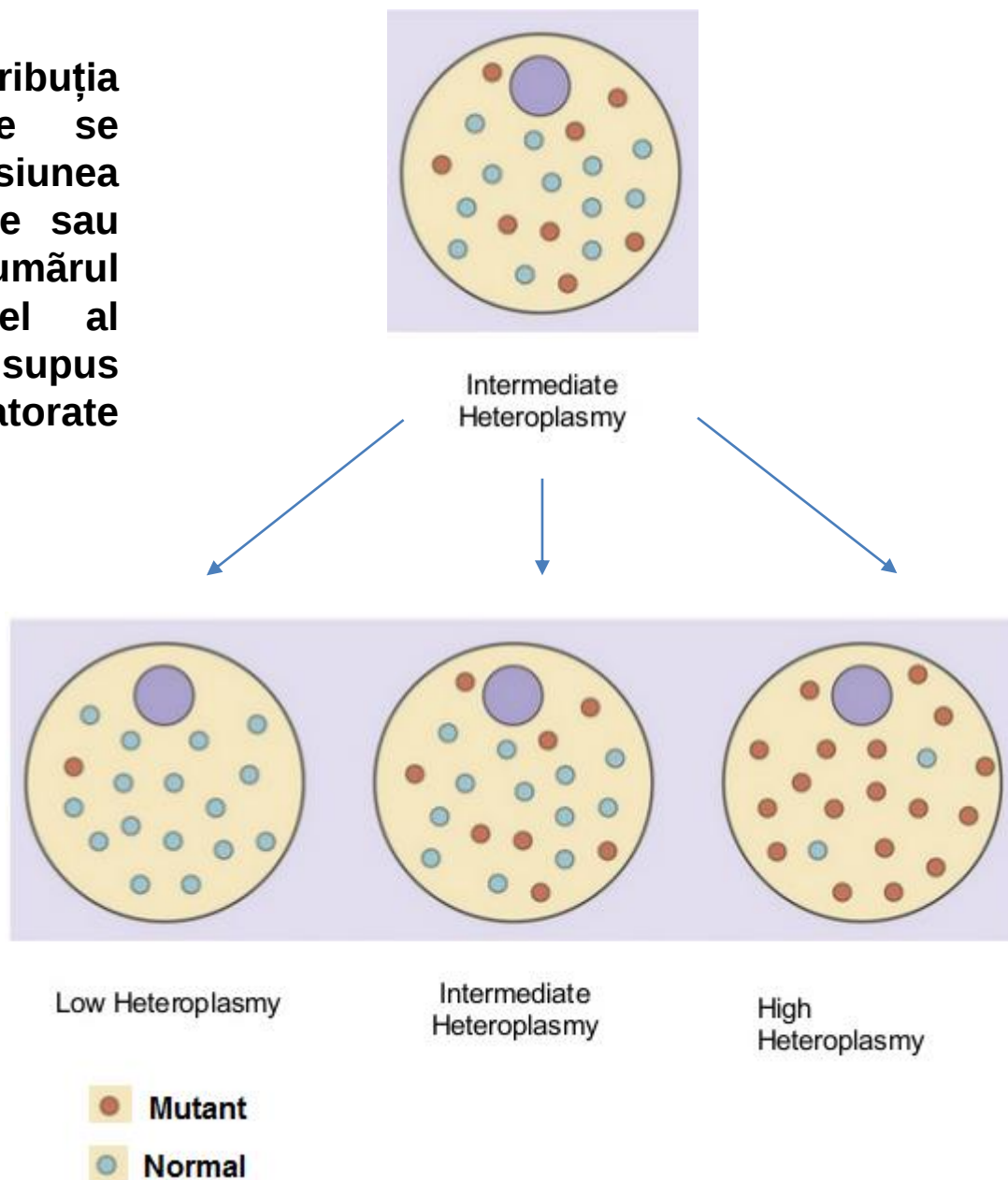
Transmiterea maternă a mutațiilor mitocondriale homoplasmice (homoplasma – situația în care o celulă conține mitocondrii de un singur tip normale sau mutante). Mama purtătoare (II-1) de mutații mitocondriale transmite mutația la toți descendenții. Tatăl (II-2) nu transmite mutațiile la descendenți, pe când femeile II-3 și II-5 transmit mutațiile

Transmiterea mutațiilor heteroplasmice

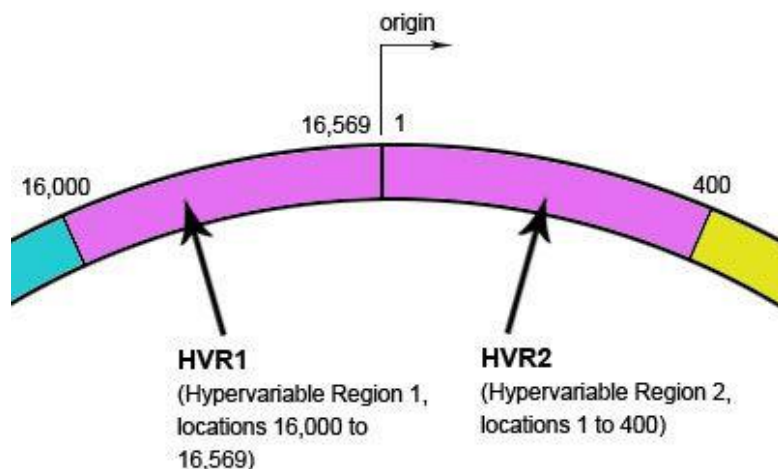
În cursul diviziunilor, distribuția mitocondriilor în celulele-fiice se realizează aleatoriu. În succesiunea generațiilor de celule somatice sau germinale, raportul dintre numărul mitocondriilor normale și cel al mitocondriilor mutante este însă supus unor variații importante, datorate fenomenului derivei genetice.

În cazul femeilor cu mutații heteroplasmice, procentul de mitocondrii mutante transmise descendenților este variabil, prin urmare riscul și severitatea bolii poate varia considerabil, în funcție de fracția de mitondii mutante.

Când este depășit un anumit prag (80-85%) de ADNmt apar semnele clinice.



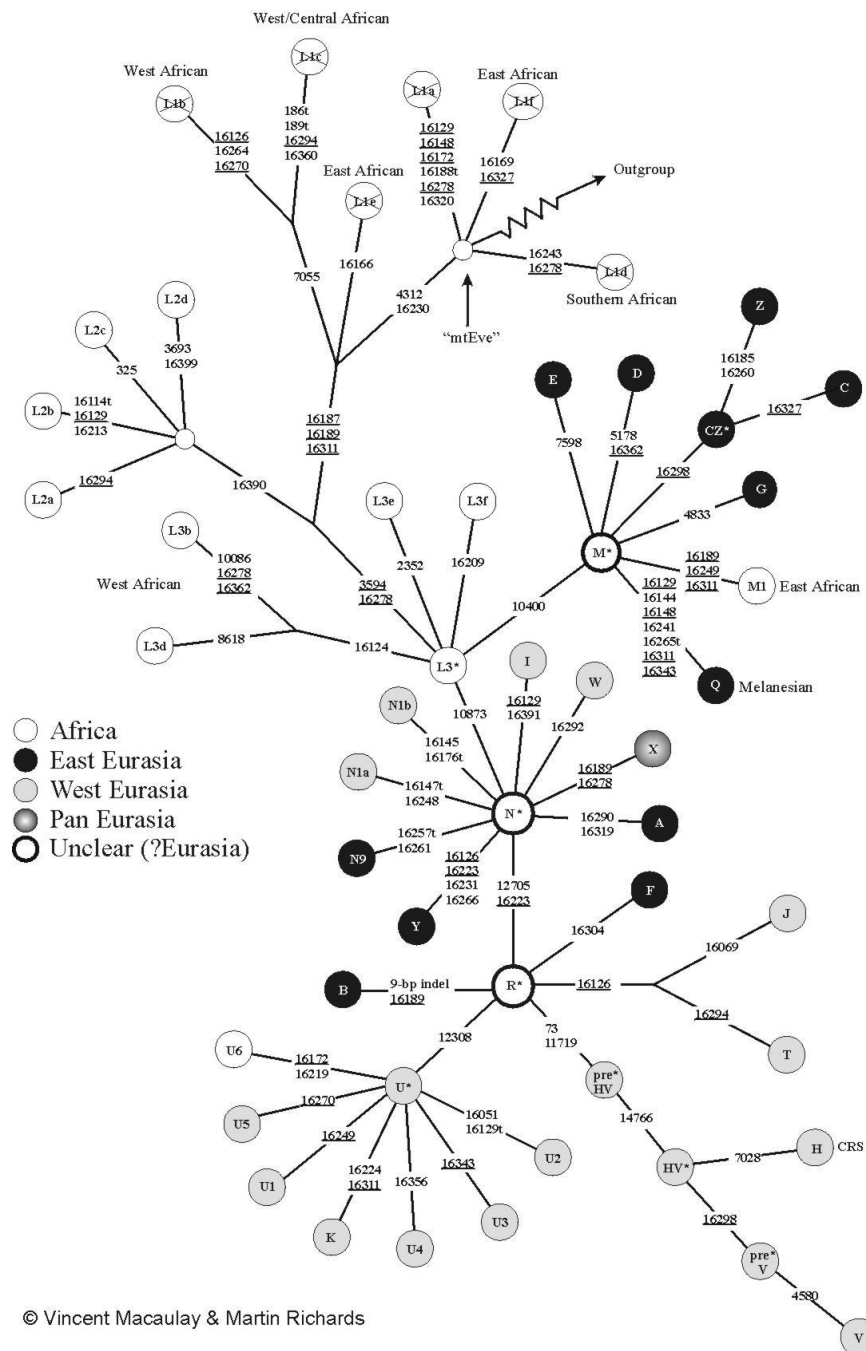
D-Loop (Hypervariable) Region of mtDNA



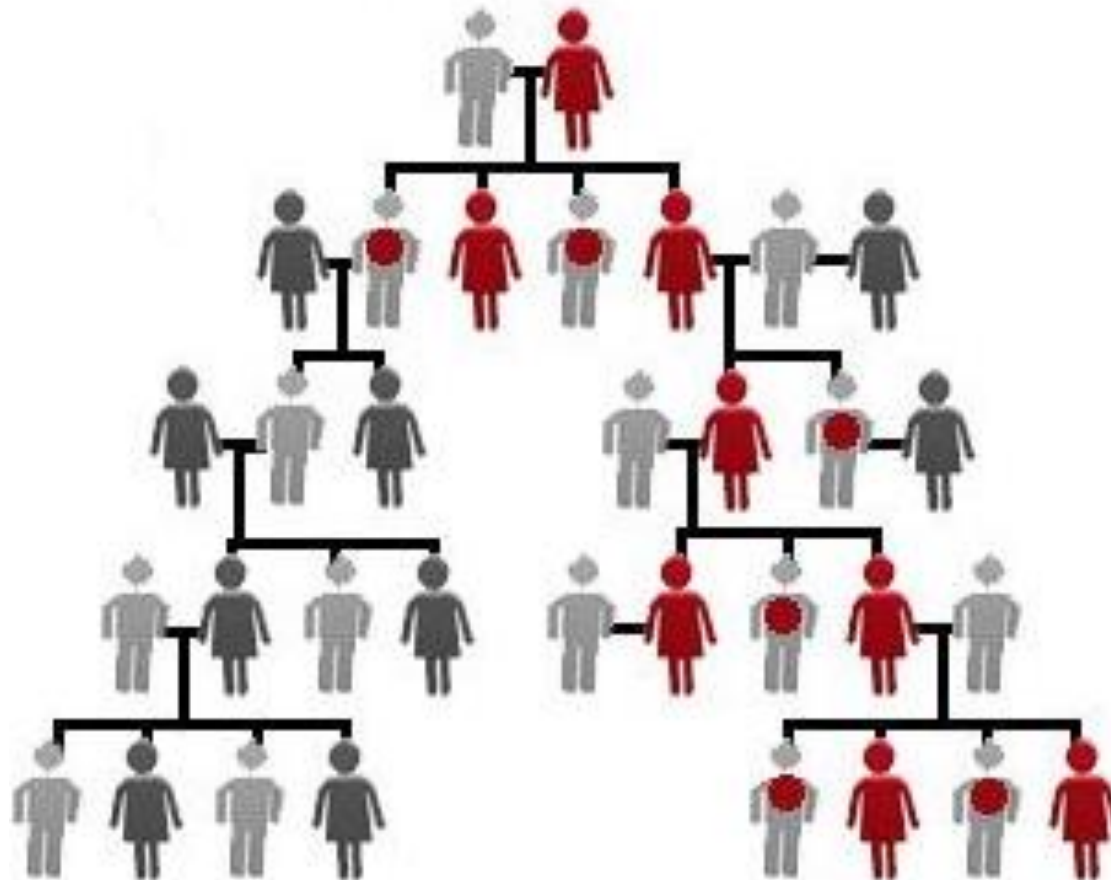
Regiunile codante ale ADNmt sunt esențiale pentru supraviețuire, așa că, de obicei, ori de câte ori apar mutații în aceste regiuni, sunt letale sau determină afecțiuni mitocondriale.

Astfel, mutațiile care apar în regiunile codificatoare nu sunt, de obicei, transmise generațiilor viitoare sau determină boli mitocondriale.

Din acest motiv, de o perioadă foarte mare de timp, multe mutații s-au acumulat în bucla D (markeri ADNmt), dar numai foarte puține în regiunile codante (mutații neutre).



Studiul evoluției demografiei populațiilor umane actuale și a migrațiilor recente (Eva mitondrială)

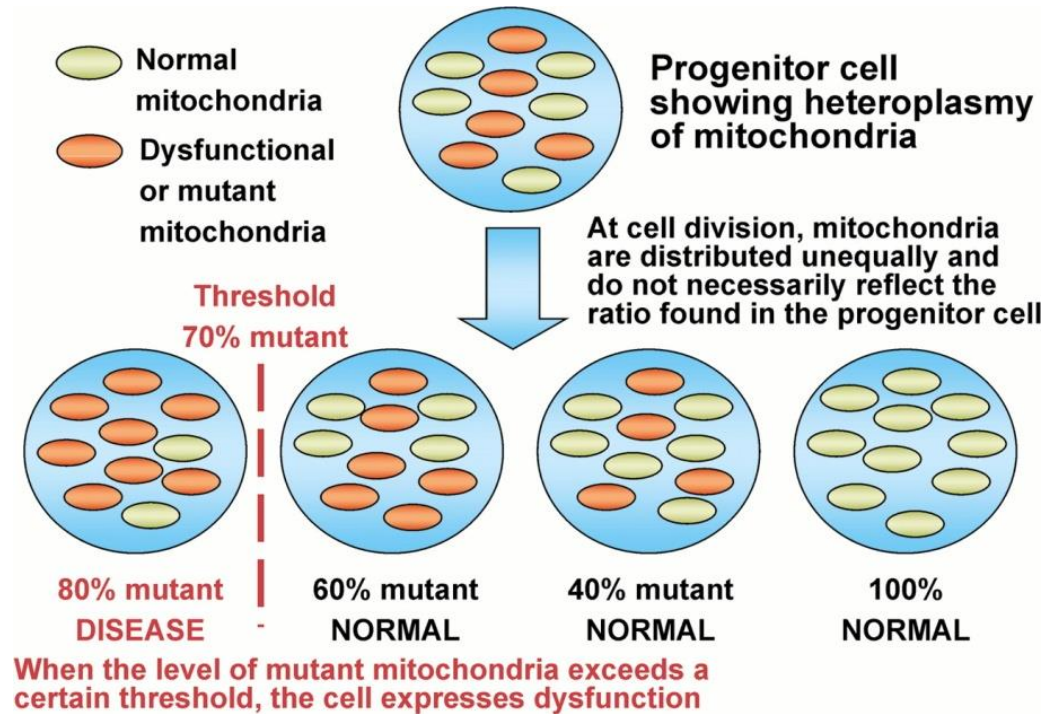


BOLILE MITOCONDRIALE

Bolile mitocondriale pot fi produse de mutații în ADNmt sau în genele nucleare ce contribuie la realizarea funcțiilor mitocondriale.

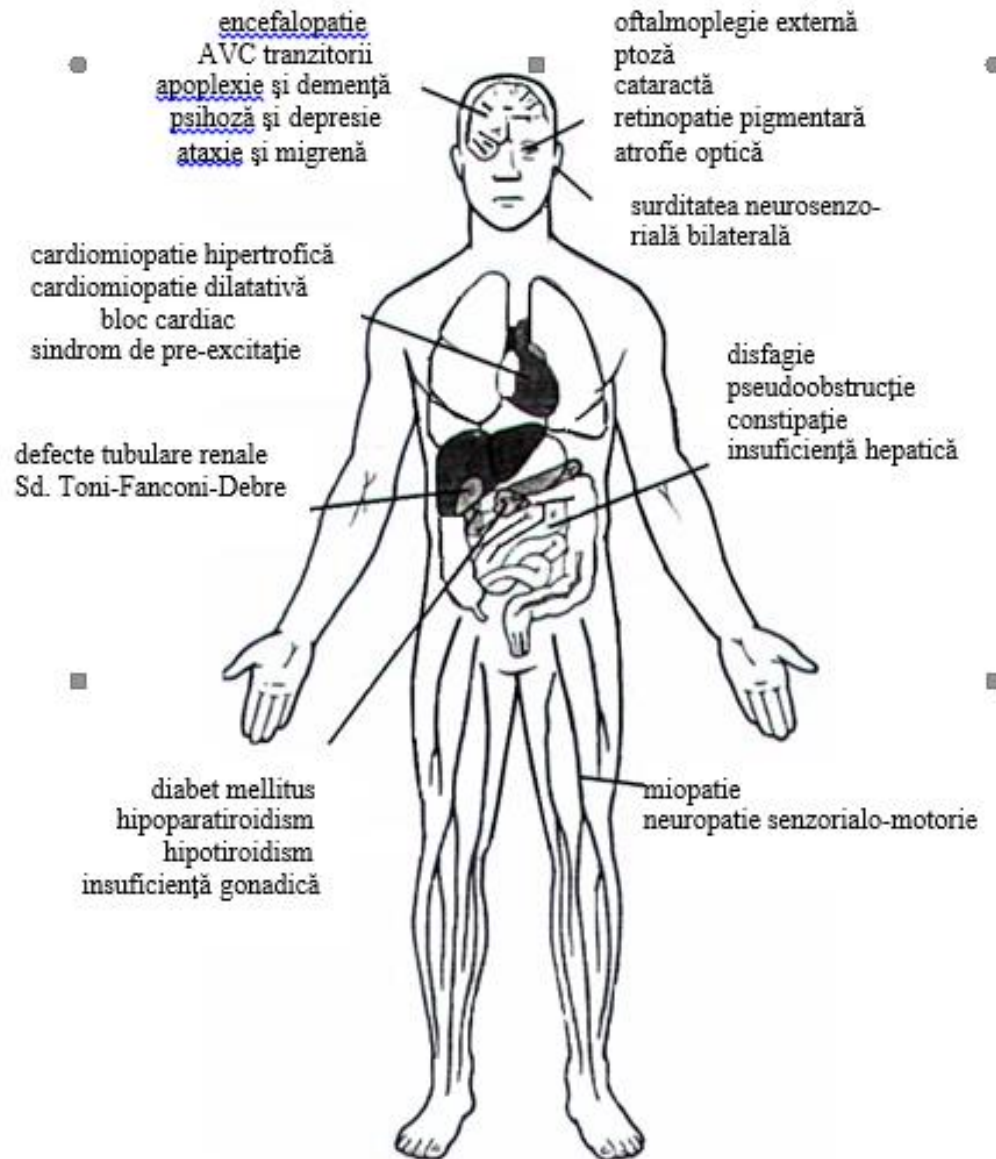
Semnele clinice apar când este atins un anumit prag, variabil în funcție de țesut, criza energetică determină declanșarea manifestărilor patologice.

Instalarea bolii producându-se atunci când proporția de ADNmt mutant atinge 80-85%.



BOLILE MITOCONDRIALE

Principalele organe afectate sunt cele dependente de consumul de energie (sistem nervos și țesutul muscular)



Exemple de boli mitocondriale cauzate de mutații în ADNmt

- Oftalmoplegia externă cronică progresivă (CPEO)
- Sindromul Kearns-Sayre
- Sindromul MELAS
- Epilepsie mioclonică cu fibre musculare roșii în lambouri (MERF)
- Neuropatia optică ereditară Leber (LHON)
- Sindromul NARP (Neuropatie, ataxie, retinită pigmentară)/boala Leigh

Există și boli mitocondriale produse de mutații în gene nucleare, care se transmit, de regulă, monogenic (ex. oftalmoplegia externă autozomal dominantă)

Boli mitocondriale

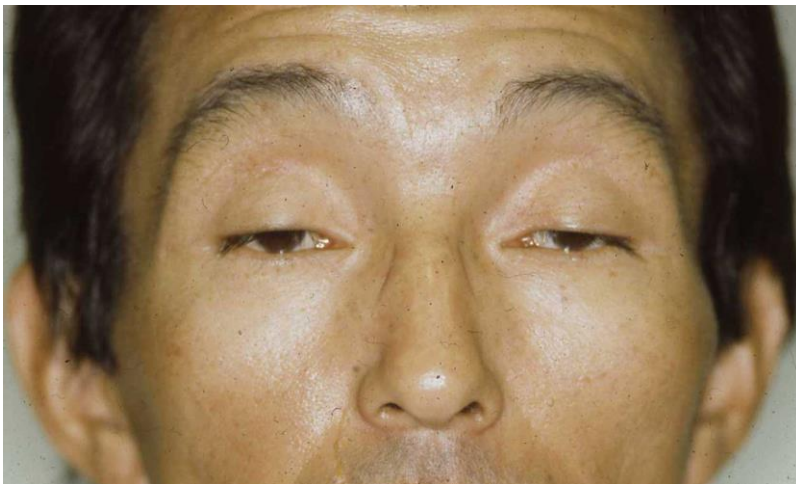
Oftalmoplegia externă cronică progresivă (CPEO)

- ptoză palpebrală
- oftalmoplegie
- tulburări miopatie
- atrofii la nivelul musculaturii mimicii, gâtului, umărului și membrelor
- fibre musculare roșii în lambouri

Sindromul Kearns-Sayre (forma severă a CPEO)

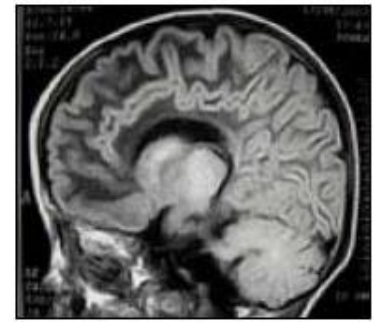
- retinopatie pigmentară bilaterală
- oftalmoplegie externă
- ataxie cerebeloasă
- bloc atrioventricular
- debut înainte de 20 de ani

Ambele boli sunt cauzate de o deleție mare unică în ADNmt (8 kb)



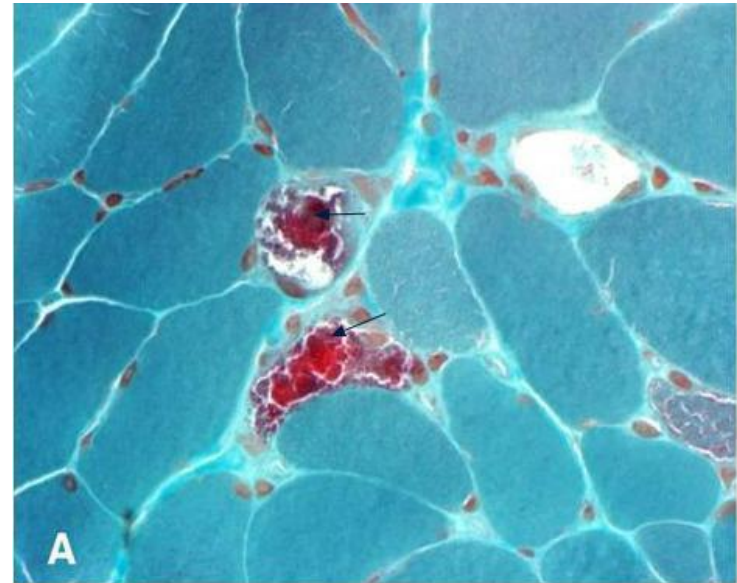
Sindromul MELAS

- miopatie mitocondrială
- encefalopatie
- acidoză lactică
- AVC – stroke like episodes
- convulsii, semne extrapiramidale
- cauza: mutație în gena ARNt Leu 3243 (UUR)



Epilepsia mioclonică cu fibre musculare roșii în lambouri

- mioclonie intensă
- ataxie progresivă
- slăbiciune musculară
- convulsii generalizate
- atrofie optică
- cauza: mutație ARNt Lys 8344



Boala Leight/**NARP**

- **n**europatie
- **a**taxie
- **r**etinită **p**igmentară
- slăbiciune musculară
- neuropatie senzorială cu amauroză
- encefalopatie necrozantă subacută
- cauza: mutație în poziția 8993 a genei ce codifică subunitatea 6 a ATP sintetazei mitochondriale

Neuropatia optică ereditară Leber

- nevrită retrobulbară nedureroasă
- pierderea bilaterală a vederii
- atrofie optică
- neuropatii
- tulburări cardiace
- vârsta medie de debut 30 de ani
- mutații ale genelor ND1 și ND4

