

# Miopatie mitochondrialne

Terapia 5/2004. Reumatologia

Dr med. Anna Kotulska, prof. dr hab. med. Eugeniusz Józef Kucharz

*Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii ŚLAM w Katowicach*

*Kierownik: prof. dr hab. med. Eugeniusz Józef Kucharz*

Stworzone w latach pięćdziesiątych podstawy genetyki molekularnej, uwieńczone w ostatnich latach „odczytaniem” ludzkiego genomu, przyjmowały początkowo, że cały zapis genetyczny zawarty jest w jądrze komórkowym. Informacje o występowaniu kwasu dezoksyrybonukleinowego we frakcji mitochondrialnej uważano za artefakt powstały w procesie izolacji. Dopiero w latach sześćdziesiątych XX wieku udowodniono, że kwas dezoksyrybonukleinowy występuje w mitochondriach. Później wykazano, że omawiane organelle mają własny genom, aparat syntezy białka, a co najważniejsze zasady dziedziczenia genomu mitochondrialnego są całkowicie odmienne od genetyki dotyczącej genomu jądrowego (1).

Genom mitochondrialny jest bardzo mały. Mitochondrialny kwas dezoksyrybonukleinowy (mtDNA) zbudowany jest z 16 569 par zasad i zawiera 37 genów. Wśród nich 13 to geny kodujące składniki łańcucha oddechowego, a pozostałe 24 geny niezbędne są do translacji mtDNA. Z 24 genów „translacyjnych” 22 kodują tRNA, czyli kwas rybonukleinowy przenoszący poszczególne aminokwasy, a 2 geny kodują rybosomalny kwas rybonukleinowy (rRNA). Mitochondrium jest więc tylko w małej części produktem kodowanym przez własny genom, a około 100 genów kodujących składniki macierzy i błon to geny jądrowe. mtDNA jest podwójną spiralą o charakterze zamkniętego koła (2).

Na szczególną uwagę zasługuje odmienne dziedziczenie chorób uwarunkowanych defektami mtDNA (3). Genetyka mitochondrialna zajmuje się zjawiskami dziedziczenia matczynego, heteroplazji i segregacji mitotycznej. Uważa się, że wszystkie lub prawie wszystkie mitochondria zygoty pochodzą z komórki jajowej. Wynika to z faktu, że zapładniający plemnik posiada nieliczne mitochondria. Tak więc, skład genetyczny mtDNA jest przekazywany w linii żeńskiej i wszystkie choroby mitochondrialne dotyczące składników kodowanych przez mtDNA dziedziczą się w linii żeńskiej (opisano jeden udokumentowany przypadek przenoszenia defektu mitochondrialnego w linii męskiej i dotyczył on wyłącznie mitochondriów mięśni szkieletowych). Choruje potomstwo obu płci, ale na następne pokolenia defekt przenoszą tylko córki.

Podstawową zasadą dziedziczenia materiału genetycznego zawartego w jądrze komórkowym jest rozwój całego organizmu z pojedynczej komórki, powstałej ze złączenia genomu jądrowego komórki jajowej i plemnika. Tak więc, jądro komórkowe każdej komórki organizmu zawiera ten sam zapis genetyczny, chyba że nastąpiła mutacja somatyczna. Jest to wykorzystywane do identyfikacji osób i fragmentów tkanek ludzkich, a do porównania wystarcza dowolna komórka zawierająca jądro (np. nabłonek jamy ustnej).

Odmienne zachodzą procesy dziedziczenia mtDNA. Komórka organizmu człowieka może zawierać kilka tysięcy mitochondriów. Pochodzą one z kilku tysięcy mitochondriów zawartych w komórce jajowej i prawdopodobnie pojedynczych mitochondriów plemnika. Mitochondria komórki jajowej (podobnie jak i plemnika) nie są jednakowe tzn. nie zawierają jednakowego mtDNA. Tak więc replikacji ulegają mtDNA o różnej budowie (tzn. zapisie genetycznym) i w pojedynczej komórce organizmu mogą znajdować się mitochondria o różnym mtDNA. Co więcej, pojedyncze mitochondrium zawiera więcej niż jedną cząstkę mtDNA. Cząstki te nie muszą być jednakowe. Zjawisko to określane jest jako heteroplazja na poziomie komórkowym lub na poziomie organelli

(4). Jego przeciwieństwem jest homoplazja, tj. występowanie identycznego mtDNA w mitochondrium i we wszystkich mitochondriach komórki. Ekspresja fenotypowa mająca znaczenie kliniczne zależy od stosunku prawidłowego do uszkodzonego (zmutowanego) mtDNA. Można więc mówić o wartości progowej tego stosunku, po przekroczeniu której mutacja ujawnia się fenotypowo. Wartość progowa jest różna dla różnych tkanek i jest niższa w komórkach wymagających intensywnego metabolizmu tlenowego, m.in. w mięśniach szkieletowych, mózgu, cewkach nerkowych, siatkówce. Oczywiście wartość progowa jest różna dla różnych mutacji. Możemy mówić o mutacjach o „dużej sile ekspresji fenotypowej”, kiedy przy małym odsetku mitochondriów zawierających zmutowany mtDNA efekt uwidacznia się klinicznie (4).

W procesie podziału mitotycznego, który dotyczy wszystkich komórek somatycznych, część mitochondriów komórek macierzystych dostaje się do obu komórek potomnych. Zjawisko to określane jest jako segregacja mitotyczna i może odpowiadać za zmienność obrazu chorobowego, w tym także za różnice w nasileniu (lub ujawnieniu) defektu w organizmie tego samego osobnika. Jeżeli proces segregacji mitotycznej ma charakter segregacji przypadkowej (losowej), to możliwe jest występowanie u tej samej osoby komórek zawierających prawie wyłącznie „zdrowy” mtDNA i komórek, w których zawartość zmutowanego mtDNA znacznie przekracza wartość progową. Praktyczną konsekwencją tego zjawiska jest nie tylko bogactwo postaci obrazu chorobowego miopatii mitochondrialnych, ale i trudność w interpretacji wyniku badania materiału genetycznego mitochondrialnego uzyskanego z określonego miejsca ustroju.

Mitochondria są wynikiem współdziałania dwóch niezależnych systemów syntezy białka: mitochondrialnego i jądrowo-cytoplazmatycznego. W procesie tworzenia mitochondriów („namnażania”) istotny jest „import” białek z cytoplazmy. Jest to bardzo precyzyjnie kontrolowany proces, którego zaburzenia mogą być także podstawą chorób mitochondrialnych.

Podsumowując, genetyka mitochondrialna jest istotnie odmienna od „jądrowej” genetyki mendlowskiej. Umożliwia ona „płynne” dziedziczenie poszczególnych cech, co musi być uwzględnione przy klinicznej interpretacji wyników badań genetycznych. Niewątpliwie wiele zagadnień genetyki mitochondrialnej wymaga jeszcze poznania.

Kompletną sekwencję ludzkiego mtDNA opublikowano w 1981 roku (5). W 1990 roku zidentyfikowano po raz pierwszy mutację mtDNA kodującego gen tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) (6). Od tego czasu około 100 różnych przestawień i 50 punktowych mutacji rozpoznano jako przyczynę schorzeń leczonych przez lekarzy różnych specjalności.

Pełna wersja artykułu do pobrania w pliku pdf

[10\\_Miopatie\\_mitochondrialne.pdfDownload](#)