

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო  
უნივერსიტეტი

სადოქტორო პროგრამა „ბიოლოგია“

გენეტიკა

მიტოქონდრიული დაავადებები და გენეტიკა

მიქაია ნანო

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

პროფესორი თეიმურაზ ლეჟავა,

ასოც. პროფესორი თინათინ ჯოხაძე

თბილისი 2018

## შესავალი

მიტოქონდრიული დაავადებები მემკვიდრული დაავადებების ჯგუფს მიეკუთვნება, რომლებიც დაკავშირებულია უჯრედის ერთ-ერთი ორგანულს - მიტოქონდრიის - ფუნქციის დარღვევასთან. მიტოქონდრიებში მიმდინარეობს უჯრედული ენერჯის 95%-ის სინთეზი (ადენოინტრიფოსფორმჟავა, ატფ). როდესაც მიტოქონდრია ვერ ასრულებს თავის ფუნქციას უჯრედში გამომუშავდება სულ უფრო ნაკლები ენერჯია, რასაც საბოლოოდ მივყავართ უჯრედის ფუნქციონირების დარღვევასთან. მიტოქონდრიული დაავადებების შემთხვევაში ყველაზე მეტად ზიანდება თავის ტვინი, ჩონჩხის კუნთები, ღვიძლი, თირკმელი, ენდოკრინული და სასუნთქი სისტემა.

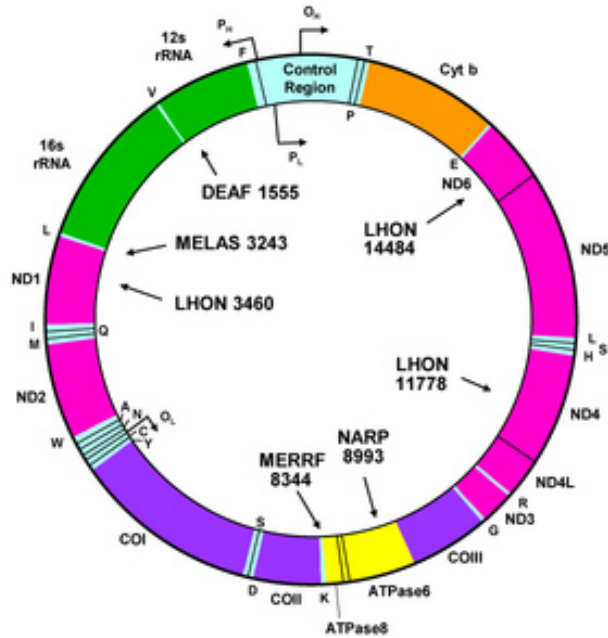
მიტოქონდრიული დაავადებები ვითარდება მემკვიდრული ან სპონტანური (სპორადული) მუტაციების შედეგად მიტოქონდრიულ დნმ-ში, ან უჯრედის ბირთვულ გენებში. მიტოქონდრიულ დნმ-ში გამოწვეული მუტაციები სხვადასხვა მიზეზების გამო ხდება ბევრად უფრო ხშირად, ვიდრე ბირთვში. ეს იმას ნიშნავს, რომ მიტოქონდრიული დაავადებები ხშირად გამოხატულია სპონტანური ახლად განვითარებული მუტაციების გამო. ზოგჯერ კი მუტაციურობის ტემპი იზრდება ბირთვულ გენებში მუტაციების შედეგად. მიტოქონდრიული დნმ-ის სტრუქტურაში ცნობილია 300 სხვადასხვა სახის მუტაცია, რომლებიც თავიანთი ბუნებით წარმოადგენენ წერტილოვან მუტაციებს და მრავლობით დელეციებს. ბოლო დროს ცნობილი გახდა მიტოქონდრიული დარღვევების როლი ისეთი დეგენერაციული დაავადებების შემთხვევაში, როგორცაა პარკინსონის დაავადება, ალცჰეიმერი, შაქრიანი დიაბეტი, ასევე შიზოფრენია და კიბო.

მიუხედავად ამისა, მიტოქონდრიულ დაავადებებში განიხილავენ ისეთ დარღვევებს, რომლებიც დაკავშირებულია მიტოქონდრიის ელექტონ-სატრანსპორტო ჯაჭვის დაზიანებასთან და ატფ-ის სინთეზის დარღვევასთან. ზოგჯერ მათ მოიხსენიებენ როგორც მიტოქონდრიის სუნთქვითი ჯაჭვის დაავადებებს ან ჟანგვითი ფოსფორილაციის დაავადებებს.

მიტოქონდრიების ნორმალურ ფუნქციონირებაში მონაწილეობს 3000-ზე მეტი გენი, რომლებიც კოდირებენ ცილებს, რომელთა დაახლოებით 3% არის ოასუხისმგებელი ატ-ის სინთეზში, ხოლო 95%- ზე მეტი კი ასრულებს სულ სხვა ფუნქციას, რომელიც დაკავშირებულია, ამგალითად, უჯრედის დიფერენცირებასთან.

მიტოქონდრიული დნმ კოდირებს დაახლოებით 37 გენს (სურ. 1), დანარჩენი გენები კი განლაგებული არიან უჯრედულ ბირთვში და სინთეზირების შემდგომ ტრანსპორტირდებიან მიტოქონდრიებში. როგორც ცნობილია, რნმ-ისა და დნმ-ის საშენ მასალას წარმოადგენენ პურინისა და პირიმიდინის მჟავები.

მიტოქონდრიაში არის ფერმენტები, რომლებიც ახორციელებენ პირიმიდინისა და ჰემის სინთეზს, რომელიც ჰემოგლობინის სინთეზისათვის აუცილებელ კომპონენტს წარმოადგენს.



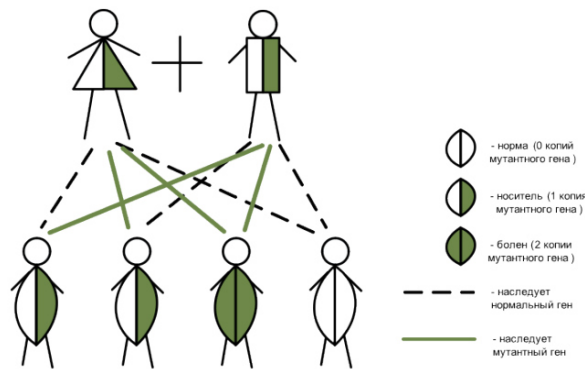
სურ. 1 მიტოქონდრიული დნმ-ის სტრუქტურა

ღვიძლის უჯრედების მიტოქონდრიები კი სეციალიზირებულები არიან ამიაკის დეტოქსიკაციაზე და ჩართული არიან შარდოვანას ციკლში. მიტოქონდრიები ჩართული არიან აგრეთვე ქოლესტერინის, ნეიროტრანსმიტერების, ესტროგენების და ტესტოსტერონის სინთეზის მეტაბოლიზმში.

მიტოქონდრიის ფუნქციების დარღვევა ზოგჯერ მხოლოდ გარკვეულ ქსოვილებზე მოქმედებს, ამ ფენომენის მიზეზი ჯერ კიდევ არ არის ცნობილი. ქსოვილის სპეციფიური დაზიანების ნათელი მაგალითია ლებერის მხედველობითი ნეიროპათიის დაავადება (Leber hereditary optic atrophy, LHON), რომელშიც ზიანდება მხოლოდ თავლის ბადურის განგლიოზური უჯრედები.

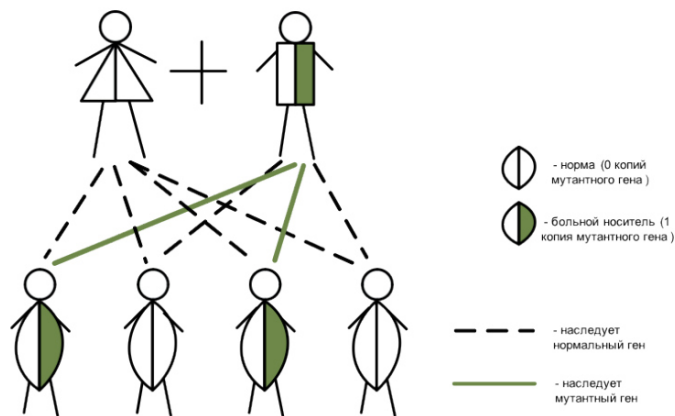


**დამემკვიდრების აუტოსომურ-რეცესიული ტიპი.** ამ შემთხვევაში ორივე მშობელი მუტაციის მატარებელია, მაგრამ არ არის დაავადებული. დაავადებული ბავშვის გაჩენის რისკი ამ შემთხვევაში 25%-ია (სურ. 3). იგი დაავადებული გენის ერთ ასლს მამისაგან, ხოლო მეორეს - დედისაგან მიიღებს. დაავადება ვითარდება მხოლოდ ორივე დაზიანებული გენის არსებობის შემთხვევაში. მიტოქონდრიული დაავადებების უმრავლესობა სწორედ დამემკვიდრების მსგავსი ტიპით ვითარდება.



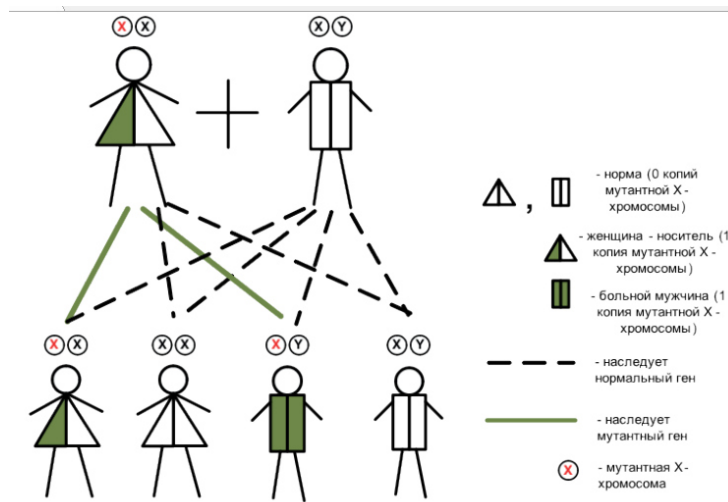
**სურ. 3** აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრება

**დამემკვიდრების აუტოსომურ-დომინანტური ტიპი.** დაავადების გამოსავლენად საკმარისია მხოლოდ ერთი დაავადებული გენის არსებობა. დაავადება თაობებს შესაძლებელია გადაეცეს ერთი მშობლისაგან, რომელიც ასევე დაავადებულია (სურ. 4).



**სურ. 4** აუტოსომურ-დომინანტური დამემკვიდრება

**X ქრომოსომასთან შეჭიდული მემკვიდრეობა.** ამ დროს ავადდება მხოლოდ ვაჟები. დედა კი არის იმ მუტაციის მატარებელი, რომელიც განლაგებულია X ქრომოსომაში. თვითონ დედა არ არის დაავადებული, რადგან მეორე ჯანმრთელი X ქრომოსომა გააჩნია (სურ. 5). ხოლო ვაჟებს კი მხოლოდ ერთი X ქრომოსომა გააჩნიათ. ყველაზე გავრცელებული X ქრომოსომასთან შეჭიდული მიტოქონდრიული დაავადებაა - პირუვატდეჰიდროგენაზას უკმარისობა.



სურ. 5 X ქრომოსომასთან შეჭიდული მემკვიდრეობა

მიტოქონდრიაში გლუკოზა გარდაიქმნება პირუვატად და შემდეგ აცეტილ-CoA-დ, რომელიც ერთვება რეაქციათა რთულ ჯაჭვში (კრებსის ციკლი), რაც სრულდება ატფ-ის წარმოქმნით. ლაქტატი, გლუკოზის მეტაბოლიზმის გზაში ჩართვამდე, ტრანსფორმირდება პირუვატად. პირუვატდეჰიდროგენაზა (პდჰ) არის გლუკოზის მეტაბოლიზმის შუალედური საფეხური, რომლის აქტივობასაც, თავის მხრივ, ცხიმოვანი მჟავების გაზრდილი ოქსიდაცია თრგუნავს. ცხიმოვანი მჟავები წარმოადგენენ კრებსის ციკლისთვის აცეტილ-CoA-ს სხვა დიდ წყაროს. ცხიმოვანი მჟავები დაჟანგვის დროს ტრანსფორმირდებიან აცეტილ-CoA-დ, რომლის ბეტა-ოქსიდაციის შედეგად აგრეთვე წარმოიქმნება აცეტილ-CoA და შემდეგ – ატფ.

პირუვატდეჰიდროგენაზას ფერმენტული კომპლექსი 5 კომპონენტისაგან შედგება, რომელთაგან ერთ-ერთის დეფიციტი იწვევს ლაქტატაციდოზს და ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქციონირების დაქვეითებას, იმდენად, რამდენადაც ენერჯის მთავარ წყაროს თავის ტვინისათვის სწორედ გლუკოზის ჟანგვა წარმოადგენს.

პირუვატდეჰიდროგენაზას ფერმენტული კომპლექსის დეფექტის მიზეზს იმ გენის მუტაცია წარმოადგენს, რომელიც პასუხისმგებელია ფერმენტის  $\alpha$ -სუბერთეულის სინთეზზე.

### გენოკოპირება და ფენოკოპირება

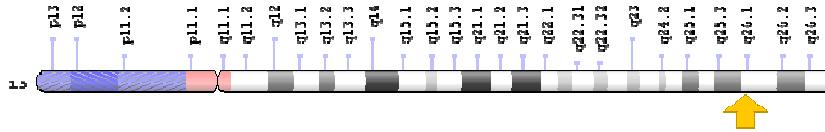
**გენოკოპირება** ეს არის დაავადება, რომელიც გამოწვეულია ერთი და იმავე გენის მუტაციით, მაგრამ კლინიკურად განსხვავდება ერთმანეთისაგან. მაგალითად, ერთსა და იმავე მუტაციას POLG (15q26.1) გენში შეუძლია გამოიწვიოს როგორც ალპერსის დაავადება (Alpers-Huttenlocher syndrome), აგრეთვე SANO ან REO სინდრომი.

POLG გენი (სურ. 6) იძლევა ინსტრუქციას  $\gamma$ -პოლიმერაზას  $\alpha$ -სუბერთეულის აქტიური ნაწილის დასასინთეზირებლად, რომელიც  $\beta$ -სუბერთეულთან ერთად ქმნის  $\gamma$ -პოლიმერაზას. ეს არის ფერმენტი, რომელიც დნმ-ის თანმიმდევრობას იყენებს როგორც შაბლონს ახალი დნმ-ის მოლეკულის დასასინთეზირებლად. ეს ფერმენტები მნიშვნელოვანია უჯრედების გენეტიკური მასალის კოპირებისათვის. დნმ-ის პოლიმერაზებს ასევე დნმ-ის რეპარაციაში ნიშვნელოვანი როლი აკისრიათ.  $\gamma$ -პოლიმერაზა არის ერთადერთი დნმ-ის პოლიმერაზა, რომელიც აქტიურია მიტოქონდრებში და მას შეუძლია mtDNA-ს რეპლიკაცია.

ალპერსის დაავადება (Alpers-Huttenlocher syndrome) გამოწვეულია POLG გენის მუტაციით, რომელიც გავლენას ახდენს თავის ტვინის, ნერვული სისტემისა და ჩონჩხის კუნთების ფუნქციონირებაზე. ხასითდება ფსიქომოტორული რეგრესიით, გონებრივი შესაძლებლობების დათრგუნვით. ძირითადად ადგილი აქვს წერტილოვან მუტაციებს  $\alpha$ -სუბერთეულის მაკოდირებელ გენში. რის შედეგადაც ის ვეღარ უკავშირდება  $\beta$ -სუბერთეულს და საბოლოო ჯამში მუტირებული  $\gamma$ -პოლიმერაზა ვეღარ იყენებს mtDNA-ს როგორც მატრიცას. ყველაზე გავრცელებული მუტაცია POLG გენში ალპერსის დაავადების დროს არის ამინომჟავა ალანინის შეცვლა თრეონინით 467 პოზიციაში (Ala467Thr ან A467T). Ala467Thr მუტაცია გვხვდება POLG გენის მუტაციით გამოწვეული სხვა დაავადებების დროსაც. რომელსაც განსხვავებული კლინიკური მიმდინარეობა ახასიათებს.

mtDNA-ს სინთეზის დაქვეითება იწვევს ჟანგვითი ფოსფორილირების რეაქციების დათრგუნვას და უჯრედული ენერჯის შემცირებას, ეს კი თავისთავად მოქმედებს იმ უჯრედებსა და ქსოვილებზე, რომლების მუდმივად არ იყოფა,

მაგალითად თავის ტვინის, ღვიძლის და ჩონჩხის კუნთების უჯრედები. ეს ქსოვილები ყველაზე მეტად ზიანდება, ვინაიდან დაზიანებული უჯრედები არ არის აღდგენადი და სწორედ ისინი საჭიროებენ ჟანგვითი ფოსფორილირების რეაქციებს ენერჯის სინთეზისთვის.



სურ. 6 POLG გენის ლოკალიზაცია (15q26.1)

შესაძლებელია აგრეთვე საპირსპირო სურათიც, როდესაც სხვადასხვა მუტაციამ სხვადასხვა გენში შესაძლოა გამოიწვიოს ერთი და იმავე დაავადება. ეს ფენომენი გენეტიკაში ცნობილია **ფენოკოპირების** სახელით. ფენოკოპირების მოვლენა ხშირად გვხვდება მიტოქონდრიული დაავადებების დროს, რაც კიდევ უფრო ართულებს დიაგნოსტიკის პროცესს. მაგალითად, ლის სინდრომი (Leigh syndrome), რომელიც შეიძლება გამოწვეული იყოს მუტაციებით რამოდენიმე ათეულ გენში და მათ შორის mtDNA-ში.

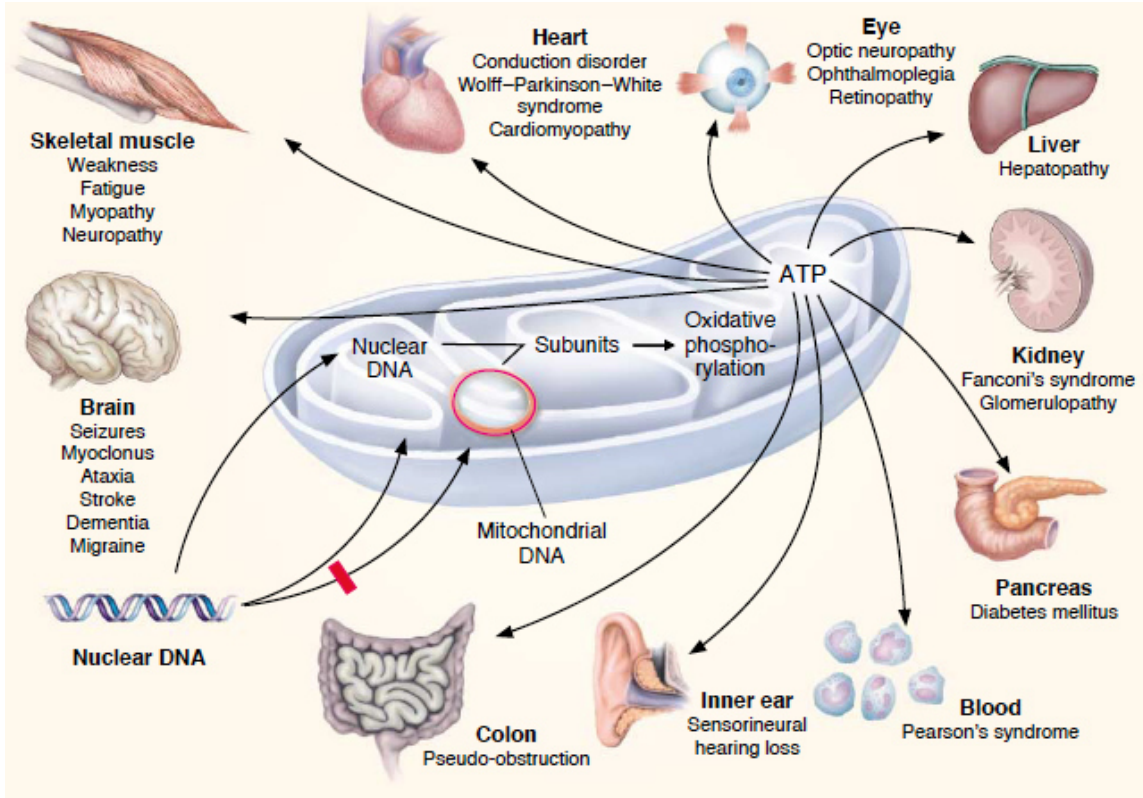
ლის სინდრომი ნეიროლოგიური დაავადებაა, რომელიც ვლინდება სიცოცხლის პირველივე წელს. ხასითდება ფსიქომოტორული რეგრესიით, გონებრივი შესაძლებლობების დათრგუნვით, რაც ლეტალურად სრულდება 2-3 წელიწადში რესპირატორული სისტემის მიზეზით. აღმოჩენილია დაავადების გამომწვევი გენის 75-ზე მეტი მუტაცია, რომლებიც ლოკალიზებულია როგორც ურედულ, ასევე მიტოქონდრიულ დნმ-ში. შემთხვევათა 20% კი მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაციებითაა განპირობებული.

ლის სინდრომი დაკავშირებულია მუტაციებთან, რომელიც იწვევენ სნთქვით ჯაჭვში I, II, III, IV, და V კომპლექსის დარღვევებს. ყველაზე გავრცელებული mtDNA-ის მუტაცია არის MT-ATP6 გენის მუტაცია. ეს გენი უზრუნველყოფს სუნთქვით ჯაჭვში V კომპლექსის კომპონენტების სინთეზს, რომელიც ცნობილია ასევე ATP სინთეტაზის ცილოვანი კომპლექსის სახით. ამ გენის მუტაცია აღმოჩენილია ლის სინდრომით დაავადებულთა 10%-ში. სხვა მუტაციები კი, რომლებიც ლის სინდრომთან ასოცირდება, იწვევენ ჟანგვითი ფოსფორილირების რეაქციებში კომპლექსის ცილოვანი მოლეკულების აქტივობის დონის შემცირებას. რის შედეგადაც მცირდება მიტოქონდრიული ცილების ფორმირების პროცესი.

მიტოქონდრიული დაავადებები შეიძლება გამოვლინდეს ნებისმიერ ასაკში. აღწერილია შემთხვევები, როცა ეს დაავადებები გამოვლინდა ჯერ კიდევ ნაყოფის



მუცლად ყოფნის პერიოდში თავის ტვინის დეფექტების სახით. იმის გათვალისწინებით, თუ რომელი უჯრედებია განსაკუთრებით დაზიანებული, სიმპტომები შეიძლება ითვალისწინებდეს ზრდისა და განვითარების შეფერხებას, მხედველობის ან სმენის დაზიანებას, ნერვული სისტემის დაზიანებას, კუნთების სისუსტეს, დაღლილობას, სუნთქვითი და გულის რიტმის დარღვევებს (სურ. 7).



სურ. 7 მიტოქონდრიასთან დაკავშირებული დაავადებები

### მიტოქონდრიული დაავადებების დნმ დიაგნოსტიკა

მიტოქონდრიული დაავადებების დნმ დიაგნოსტიკა ხდება დაავადების კლინიკური სიმპტომების დასაზუსტებლად. რაც საშუალებას იძლევა მოხდეს დაავადებული ბავშვის დაბადების ალბათობის გამოთვლა, დაინიშნოს შესაბამისი მკურნალობა. რამოდენიმე შემთხვევაში აღწერილია პაციენტის სასიცოცხლო ხარისხის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება. თუმცა მიტოქონდრიული დაავადებების დიაგნოსტიკა ფორმებისა და სირთულის მრავალფეროვნებიდან გამომდინარე ზოგჯერ ხანგრძლივ დროსთანაა დაკავშირებული.

## გამოყენებული ლიტერატურა

- თ. ლეჟავა, ნ. ჯანგულაშვილი „სამედიცინო გენეტიკა“
- დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი
- <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/POLG#conditions>
- <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/leigh-syndrome#genes>
- <http://www.rare-diseases.ru/>

## სარჩევი

შესავალი .....	2
დამემკვიდრების ტიპები .....	4
დამემკვიდრების დედისეული ტიპი. ....	4
დამემკვიდრების აუტოსომურ-რეცესიული ტიპი.....	5
დამემკვიდრების აუტოსომურ-დომინანტური ტიპი.....	5
X ქრომოსომასთან შეჭიდული მემკვიდრეობა.....	6
გენოკოპირება და ფენოკოპირება .....	7
მიტოქონდრიული დაავადებების დნმ დიაგნოსტიკა.....	9
გამოყენებული ლიტერატურა.....	10
სარჩევი .....	11