

# Патогенные точечные мутации митохондриальной ДНК

Н.А. Литвинова, А.С. Воронкова, В.С. Сухоруков

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

## Pathogenic mitochondrial DNA point mutations

N.A. Litvinova, A.S. Voronkova, V.S. Suchorukov

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Нарушения клеточного энергообмена, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, обусловленная точечными мутациями митохондриальной ДНК, ведут к широкому спектру клинических проявлений. Цель обзора — анализ публикаций последних лет, посвященных взаимосвязи точечных мутаций митохондриальной ДНК и митохондриальных заболеваний, которые раскрывают важность развития молекулярной диагностики. Наличие мутаций *A3243G*, *T3271C*, *T3291C*, *C3256T*, *A8344G*, *G8356A*, *A3260G*, *C3303T*, *A4300G* в мтДНК может свидетельствовать о мультиорганных дисфункциях и мультисистемных расстройствах, клинические признаки и симптомы которых могут измениться с течением времени, что подчеркивает значимость комплексных генетических исследований, в случаях, если митохондриальная болезнь предполагается клинически.

*Ключевые слова:* дети, митохондриальная ДНК, мутации *A3243G*, *T3271C*, *T3291C*, *C3256T*, *A8344G*, *G8356A*, *A3260G*, *C3303T*, *A4300G*.

Cell energy metabolic disorders, the basis for which is mitochondrial insufficiency caused by mitochondrial DNA (mtDNA) point mutations, give rise to a broad spectrum of clinical manifestations so the purpose of this review is to analyze the recent publications on the relationship of mtDNA point mutations to mitochondrial diseases, which unveil the importance of development of molecular diagnosis. The presence of *A3243G*, *T3271C*, *T3291C*, *C3256T*, *A8344G*, *G8356A*, *A3260G*, *C3303T*, and *A4300G* mutations in mtDNA may suggest that there are multiorgan dysfunctions and multisystem disorders, the clinical signs and symptoms of which can vary with time, which emphasizes the importance of comprehensive genetic studies if the mitochondrial disease is assumed to be clinical.

*Key words:* children, mitochondrial DNA, *A3243G*, *T3271C*, *T3291C*, *C3256T*, *A8344G*, *G8356A*, *A3260G*, *C3303T*, and *A4300G* mutations.

Нарушения клеточного энергообмена, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений [1]. Целью настоящего обзора явилось представление взаимосвязи мутаций митохондриальной ДНК и митохондриальных заболеваний.

### Частота встречаемости митохондриальных заболеваний и патогенных митохондриальных мутаций

В митохондриях производится более 90% энергии, необходимой организму для поддержания жизни и роста, а также участия в биосинтезе гема, цикле Кребса—Хензелейта и многих других процессах. Митохондриальные заболевания являются результатом унаследованных и/или спонтанных мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК) и/или ядерной ДНК [2]\*.

\* См. статью Е.А. Николаевой в настоящем номере журнала с 19–28.

По данным на 2010 г., митохондриальные расстройства встречаются чаще, чем считалось ранее. На основании имеющихся данных консервативная оценка распространенности всех митохондриальных заболеваний 11,5:100 000 (~ 1:8500) [3]. По расчетам J. Агра и соавт. (Испания), проведенным в 2003 г., распространенность составила около 5,7:100000 для возрастной группы старше 14 лет [4]. Согласно результатам исследований популяции в северо-восточной Англии, опубликованным в 2008 г., 9,2 на 100 000 человек (старше 16 лет и моложе 60 лет) имеют явные клинические проявления нарушений мтДНК и 16,5 на 100000 детей и взрослых моложе возраста выхода на пенсию имеют риск развития митохондриального заболевания [5]. По данным М. Falka и соавт. и L. Cree и соавт., распространенность митохондриальных заболеваний составляет 1:5000 населения, а примерно 1 из 200–250 новорожденных является бессимптомным носителем патогенных мутаций мтДНК [6, 7]. Согласно R. Say и соавт. (2011), распространенность известных патогенных митохондриальных мутаций ДНК в общей популяции составляет 1:500 [8], причем, по данным J. Yarham и соавт. (2013), митохондриальные точечные мутации составляют ~ 50% всех патогенных мутаций мтДНК [9]. Таким образом, митохондриальные мута-

© Коллектив авторов, 2014

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2014; 2:29–34

Адрес для корреспонденции: Литвинова Наталья Александровна — н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Воронкова Анастасия Сергеевна — н.с. той же лаборатории

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. той же лабораторией 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ции оказывают значительное воздействие на здоровье населения.

#### Мутации мтДНК и митохондриальные заболевания

Митохондриальная ДНК человека локализована в митохондриях, каждая молекула содержит около 17 000 пар нуклеотидов [2]. Полная первичная структура мтДНК человека была опубликована в 1981 г., и уже в конце 80-х годов прошлого века была доказана ведущая роль ее мутаций в развитии ряда наследственных заболеваний. К последним относятся наследственная атрофия зрительных нервов Лебера, синдром NARP (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит), синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами в скелетных мышцах), синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды), синдром Кернса—Сейра (пигментный ретинит, наружная офтальмоплегия, блокада сердца, птоз, мозжечковый синдром), синдром Пирсона (поражение костного мозга, панкреатическая и печеночная дисфункции) и др. Число описаний таких болезней увеличивается с каждым годом [10].

Для полноценного функционирования митохондрии необходимо около 3000 генов, только 37 из них кодируются мтДНК, остальные ядерной. Примерно 3% из необходимых митохондрии генов (около 100) задействованы для генерирования АТФ, более 95% (около 2900) — вовлечены в другие функции, в частности, в процессы дифференцировки клетки [11]. Эти функции необходимы для роста, развития и созревания тканей в процессе онтогенеза от эмбриона до взрослого человека, а также, например, для адаптации к окружающей среде.

Автономный геном митохондрий представлен у человека несколькими (от 2 до 10) копиями кольцевой ДНК, которая содержит 13 генов, кодирующих белки, 22 гена транспортных РНК, 2 гена рибосомальных РНК (по одному гену для 12S и 16S рРНК) [2]. В клетке человека около 10 000 копий мтДНК [1]. Генетический код мтДНК отличен как от ядерного кода всех млекопитающих, так и от бактериального. Так, кодон АУА (аденин—урацил—аденин) кодирует метионин вместо изолейцина; кодоны АГА (аденин—гуанин—аденин) и АГГ (аденин—гуанин—гуанин), обычно кодирующие аргинин, в митохондриях являются стоп-кодонами; кодон УГА (урацил—гуанин—аденин), стандартно являющийся стоп-кодоном, кодирует триптофан.

Все белки, синтезируемые митохондриальной трансляционной системой, локализованы на внутренней мембране митохондрий, где они участвуют в передаче электронов и входят в состав АТФ-синтазных комплексов, т.е. функционируют как субъединицы комплексов электронно-транспортной цепи и окислительного фосфорилирования. Указанные белки включают в себя [12, 13]:

семь субъединиц комплекса I (НАДН: НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат дегидрогеназа или НАДФ убихинон оксидоредуктаза) — кодируются генами *MTND1*, *MTND2*, *MTND4L*, *MTND4*, *MTND5*, *MTND6*;

одну субъединицу комплекса III (убихинон: цитохром с оксидоредуктаза) — кодируется геном *MTCYB*;

три субъединицы комплекса IV (цитохром с: кислород оксидоредуктаза) — кодируются генами *MTCO1*, *MTCO2* и *MTCO3*;

две субъединицы комплекса V (АТФ-синтаза) — кодируются генами *MTATP6* и *MTATP8*.

Остальные около 2000 белков, присутствующие в митохондриях млекопитающих, являются продуктами ядерных генов, они синтезируются в цитозоле клетки, а затем импортируются в органеллы. Синтез олигомерных комплексов дыхательной цепи требует координации экспрессии генов в обоих — и ядерном, и митохондриальном — геномах [14].

До недавнего времени было принято считать, что для подавляющего большинства людей все молекулы мтДНК являются идентичными при рождении (гомоплазмия) [15], во многих работах приводятся данные о том, что все копии мтДНК идентичны не только в митохондриях каждой клетки, но и в разных клетках [16]. Однако исследования последних лет показали, что гетероплазмия встречается как норма в клетках человека [16] и 25% здоровых людей наследуют смесь дикого типа мтДНК и мутантные варианты [17]. Гетероплазмия мтДНК обычно считается результатом либо материнского наследования, либо случайных соматических мутаций, которые распространяются внутри индивидуума через генетический дрейф. Унаследованная гетероплазмия должна присутствовать во многих, но, возможно, не во всех тканях, в то время как соматические мутации распространяются только в результате клеточного деления, следующего после произошедшей мутации. Таким образом, соматические мутации будут локализованы в тех клетках или тканях, которые получены от общего предка, поэтому такие внутрииндивидуальные картины мозаицизма должны различаться между отдельными людьми в зависимости от того, где и когда произошла первоначальная мутация [18].

Фенотип клетки предопределяется соотношением нормальных и мутировавших мтДНК. Минимальное, критическое число изменений мтДНК, необходимое для возникновения серьезных нарушений энергетического обмена и дисфункции конкретного органа или ткани, называется пороговым. При превышении этого значения поведение клетки изменяется, что сопровождается нарушением энергетики и соответственно определенными клиническими расстройствами (пороговый эффект). Наиболее значимые факторы, влияющие на пороговый эффект, это энергетические

потребности конкретных тканей и органов, а также их чувствительность к нарушениям окислительных процессов и возраст. Так, при 80% мутантной мтДНК в клетках печени клинические симптомы нарушения функций митохондрий могут отсутствовать, в то время как аналогичное число мутантной мтДНК в мышце и мозге может привести к выраженным функциональным нарушениям [1].

Разные ткани и органы зависят от митохондриальной активности в разной степени. На первом месте стоят нервные элементы, сердечная и скелетная мышечные ткани, почки, эндокринные железы и печень. Наибольшее количество работ посвящено нервно-мышечным изменениям, как наиболее явно проявляющимся при болезнях митохондрий, хотя митохондриальные нарушения, вероятно, имеют большое значение при патологии различных органов и систем [1]. В зависимости от степени повреждения функциональности клеток симптомы могут включать потерю контроля движения, мышечную слабость, болевые синдромы, трудности глотания и желудочно-кишечные расстройства, замедление роста, болезни сердца, печени, сахарный диабет, респираторные осложнения, судороги, проблемы со зрением и слухом, молочный ацидоз, задержку развития, восприимчивость к инфекциям и др. [2].

#### Клинические синдромы и точечные мутации мтДНК

Широкий спектр дегенеративных заболеваний, связанных с патологическими процессами в центральной нервной системе, сердце, мышцах, эндокринной системе, почках, печени, ассоциирован с системными мутациями мтДНК: замена оснований, инсерции или делеции. Болезни, возникающие в результате замены оснований, как правило, имеют материнский тип наследования. Инсерции/делеции мтДНК могут быть спорадическими и не наследоваться, могут наследоваться по материнской линии или иметь менделевское наследование, т. е. могут возникать вследствие ядерных мутаций [23].

В основе патогенеза синдрома MELAS лежат точечные мутации мтДНК, преимущественно генов транспортных РНК. Наиболее часто (80–90% случаев) выявляется мутация *A3243G* в митохондриальном гене *MTTL1*, кодирующем транспортную РНК лейцина. При данной мутации в 3243-м нуклеотиде мтДНК происходит замена нуклеотида (аденина на гуанин), приводящая к нарушению терминальной транскрипции 16S РНК, что коррелирует с пониженной чувствительностью mtTer<sub>m</sub> протеина [1]. При анализе распределения этой мутации по различным системам организма обнаружено, что в тканях селезенки и легкого доля мутантной мтДНК составляла 26 и 45% соответственно, а в скелетной, сердечной мышцах, печени, почках, поджелудочной железе, мозжечке и коре больших полушарий — 76–86% [1]. По данным Т. Parsons и соавт. (2010), распространенность

мутации *A3243G* среди населения Австралии, по-видимому, более чем 236 случаев на 100 000 человек [27].

При обследовании пациентов с синдромом MELAS в Италии М. Mancuso и соавт. (2013) выявили, что мужской пол при наличии мутации в 3243-м нуклеотиде мтДНК может являться дополнительным фактором риска для развития инсультоподобных эпизодов [28]. Также известно, что пациенты с синдромом MELAS и мутацией *A3243G* имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [29].

V. Nesbitt и соавт. (2013) в результате обследования 129 пациентов с точечной мутацией *A3243G* описали несколько клинических фенотипов. У 10% пациентов был выявлен классический фенотип MELAS, у 30% — MIDD<sup>1</sup>, у 6% — сочетание симптомокомплексов MELAS/MIDD, у 2% — MELAS/CPEO<sup>2</sup>, у 5% — MIDD/CPEO, у 6% — CPEO и другие митохондриальные фенотипы, не соответствующие известным синдромам. У 3% пациентов наблюдалась изолированная нейросенсорная глухота, у 8% — клинические признаки, не соответствовавшие какому-либо из классических митохондриальных синдромов, у 9% — симптоматика полностью отсутствовала [30].

Синдром MIDD нередко встречается у больных, имеющих митохондриальную мутацию *A3243G* [31]. Описано наблюдение пациента с данной мутацией, у которого произошла трансформация этого клинического фенотипа в симптомокомплекс MELAS с формированием резистентности к инсулину [32]. Почему у пациентов с одной и той же мутацией развиваются разные фенотипы, неизвестно; возможно, это связано с уровнем гетероплазмии. В небольшом проценте случаев данная мутация была обнаружена у больных с синдромом Кернса—Сейра, у которых отсутствовала делеция мтДНК [1]. F. Brackmann и соавт. (2012) выявили мутацию *A3243G* у 13-летнего пациента с классическим фенотипом синдрома MERRF<sup>3</sup> [33]. По данным М. Nakamura и соавт. (2010), у пациентов с сочетанными синдромами MERRF/MELAS была определена мутация *A3243G* как гетероплазмия в крови и мышцах и мутация *T8356C* как гомоплазмия в мышцах [34].

С синдромом MELAS также ассоциируют мутации *T3271C* и *T3291C* в том же гене *MTTL1* [23], последняя встречается и при других синдромах, в том числе у пациентов с прогрессирующими когнитивными нарушениями, митохондриальной миопатией и потерей слуха, при сочетании синдромов MELAS и Кернса — Сейра, сочетании синдромов MERRF и MELAS, при нейросенсорной тугоухости и липомах шеи и языка [35–38].

Мутация *C3256T* в гене *MTTL1* на клеточном уровне проявляется снижением количества органелл и нарушением синтеза белка. Показано, что эта му-

<sup>1</sup> Матерински наследуемый сахарный диабет с глухотой.

<sup>2</sup> Хроническая прогрессирующая офтальмоплегия.

тация ассоциирована с синдромом MELAS, а также может являться маркером генетической предрасположенности к развитию атеросклероза [39].

Мутация *A8344G* в митохондриальном гене *MTTK*, кодирующем транспортную РНК лизина, наиболее часто (около 80% случаев) выявляется при синдроме MERRF [36], она вызывает нарушение аминотранспортирования транспортной РНК и преждевременную терминацию трансляции на митохондриальных рибосомах. Порог гетероплазмической компенсации составляет 45% «дикого» типа, ниже которого отмечается выраженная депрессия митохондриальной трансляции. В этом гене описана мутация *G8356A*, также выявляющаяся при клинических признаках синдрома MERRF [1]. Мутация *G8363A* в том же гене ассоциируется с несколькими клиническими фенотипами [40]. Наиболее частый — энцефаломиопатия с кардиомиопатией и тугоухостью, реже наблюдается синдром MERRF/MERRF-подобное заболевание и некротизирующая энцефаломиопатия Ли

Точечная мутация *A3260G* в гене *MTTL1* ведет к сочетанию кардио- и миопатии во взрослом возрасте, без клинических проявлений со стороны нервной системы [41]. Эта мутация была также выявлена при синдроме MELAS. Кроме того, мутация наблюдалась у пациента с рабдомиолизом, потерей слуха, судорогами, кардиомиопатией и у большинства его родственников, страдавших аутизмом [42]. Мутация *C3303T* в том же гене *MTTL1* была выявлена в гомоплазмичном состоянии в тканях при фатальной инфантильной кардиомиопатии и в гетероплазмичном состоянии в крови у взрослых пациентов при митохондриальной миопатии с кардиомиопатией и внезапной сердечной смертью [43]. Мутация *A4300G* в указанном гене была описана у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

Наличие мутаций в мтДНК может свидетельствовать о мультиорганных дисфункциях и мультисистемных расстройствах, клинические признаки которых могут измениться с течением времени, что подчеркивает значимость комплексных генетических исследований при подозрении на митохондриальное заболевание.

Представленные точечные мутации мтДНК и ассоциированные с ними фенотипы заболеваний не полностью описывают все возможные варианты. Имеются работы, свидетельствующие о наличии других точечных мутаций, встречающихся при митохондриальных расстройствах у разных пациентов и с разным уровнем гетероплазмии. В то же время существуют работы, указывающие на встречаемость таких мутаций у лиц с отсутствием клинической симптоматики. Планируется продолжение обзора по данной теме.

#### **Международные организации, поддерживающие изучение митохондриальных заболеваний**

С появлением технологий, позволяющих расшиф-

ровать последовательности генов и выявить их изменения, стало возможным изучать ассоциированность изменений в структуре ДНК с патологическими состояниями у человека. Созданы официальные сообщества и ассоциации, изучающие и предоставляющие открытую информацию, содержащую накопленные данные о вариациях в митохондриальном геноме человека и регулярно информирующие об изменениях и новых возможностях:

Американское общество генетики человека (ASHG) — официальный офис в Мэриленде — организует обмен результатами исследований на ежегодных совещаниях и в *American Journal of Human Genetics*, оказывает поддержку генетических исследований, способствует образованию в области генетики для подготовки будущих специалистов и информирования общественности [19].

Европейское общество генетики человека (ESHG) — официальный офис в Австрии — является некоммерческой организацией. Ее целью является содействие проведению фундаментальных и прикладных научных исследований в области генетики человека и медицинской генетики для обеспечения высоких стандартов в клинической практике и облегчения обмена информацией между всеми, кто разделяет эти цели. Общество поощряет интеграцию научных исследований в клиническую практику, профессиональное и общественное образование во всех областях генетики человека [20].

Общество вариаций генома человека (HGVS) — официальный офис в Австралии — целью его является содействие открытию и описанию геномных вариаций, изучение их распространенности в популяциях и фенотипических ассоциаций, накопление, документирование и бесплатное распространение информации о геномных вариациях и связанных с ними клинических изменениях.

Организация Геном человека (HUGO) — официальный офис в Сингапуре — одной из целей является исследование природы, структуры, функции и взаимодействия генов, геномных элементов, геномов человека и соответствующих патогенных и модельных организмов; установление природы, распределения и эволюционных изменений генетической изменчивости у человека и других организмов; изучение взаимосвязи генетической изменчивости и окружающей среды в происхождении и характеристиках человеческих популяций; исследование причин возникновения, способов лечения и профилактики заболеваний [21].

Онлайн менделевское наследование у человека (OMIM) — интерактивный каталог генов человека и генетических расстройств, который обновляется ежедневно и предоставляет ссылки на опубликованные статьи, описывающие изменения, связанные с дефектами более чем 12 000 генов [22] и др.

<sup>3</sup> Миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами.

С ростом возможностей по установлению последовательности ДНК и выявлению ассоциации генетических изменений с клиническими проявлениями возникла необходимость в создании ресурса, объединяющего информацию о митохондриальной структуре генома в различных популяциях, патогенных мутациях, их клинических характеристиках и ген-геномном взаимодействии. Так, более 18 лет назад была создана база МИТОМАР [23, 24], которая является объединяющим элементом для анализа мтДНК [25] и служит

инструментом для оценки значимости полученных результатов. Эта база объединяет большой информационный ресурс, и в некоторых случаях необходимо самостоятельно проверять указанные данные и ссылки. Существуют и другие базы, например, такие как MitoDat — «Менделевское наследование и митохондрия» [23], mtDB — «база данных митохондриального генома человека» [26], поисковая база mtSNP, биоинформационная платформа MitoTool, интерактивная программа MitoWheel1.2 и др.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: Медпрактика-М 2011; 288. (Suchorukov V.S. Mitochondrial pathology outlines. Moscow: Medpraktika 2011; 288.)
2. Naviaux R.K. The Spectrum of Mitochondrial Disease in Mitochondrial and Metabolic Disorders: A Primary Care Physician's Guide. 2nd ed., 2003; <http://biochemgen.ucsd.edu/mmdd/ep-3-10.pdf>.
3. Pagon R.A., Adam M.P., Bird T.D. et al. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993—2014; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/#mtoverview.REF.chinnery.2000.188>.
4. Arpa J., Cruz-Martinez A., Campos Y. et al. Prevalence and progression of mitochondrial diseases: a study of 50 patients. *Muscle Nerve* 2003; 28: 690—695.
5. Schaefer A.M., McFarland R., Blakely E.L. et al. Prevalence of Mitochondrial DNA Disease in Adults. *Annal Neurol* 2008; 63: 1: 35—39.
6. Falka M. J., Sondheimer N. Mitochondrial genetic diseases. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 6: 711—716.
7. Cree L.M., Samuels D.C., Chinnery P.F. The inheritance of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 12: 1097—1102.
8. Say R.E., Whittaker R.G., Turnbull H.E. et al. Mitochondrial disease in pregnancy: a systematic review. *Obstetric Medicine: The Medicine of Pregnancy* 2011; 4: 3: 90—94.
9. Yarham J.W., Blakely E.L., Alstona C.L. et al. The m.3291T>C mt-tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) mutation is definitely pathogenic and causes multisystem mitochondrial disease. *J NeurolSci* 2013; 325: 1—2: 165—169.
10. Сухоруков В.С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений. *Журн неврол и психиат* 2008; 6: 83-90. (Suchorukov V.S. Mitochondrial pathology and problem of the pathogenesis of mental disorders. *Zhurn nevrologii i psikiatrii* 2008; 6: 83—90.)
11. Dabke P., Rao P. Diagnostic Challenges in Mitochondrial Disease. *Int J Health Rehabil Sci* 2012; 1: 1: 25—31.
12. Temperley R., Richter R., Dennerlein S. et al. Hungry codons promote frameshifting in human mitochondrial ribosomes. *Science* 2010; 327: 5963: 301.
13. Barrell B.G., Bankier A.T., Drouin J. A different genetic code in human mitochondria. *Nature* 1979; 282: 5735: 189—194.
14. Christian B.E., Spremulli L.L. Mechanism of Protein Biosynthesis in Mammalian Mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1819: 9-10: 1035—1054.
15. He Y., Wu J., Dressman D.C. et al. Heteroplasmic mitochondrial DNA mutations in normal and tumor cells. *Nature* 2010; 464: 7288: 610—614.
16. Masucci J. P., Davidson M., Koga Y. et al. In vitro analysis of mutations causing myoclonus epilepsy with ragged-red fibers in the mitochondrial tRNA<sup>Lys</sup> gene: two genotypes produce similar phenotypes. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 5: 2872—2881.
17. Payne B.A., Wilson I.J., Yu-Wai-Man P. et al. Universal heteroplasmy of human mitochondrial DNA. *Human Molecular Genetics* 2013; 22: 2: 384—390.
18. Samuels D.C., Li C., Li B. et al. Recurrent Tissue-Specific mtDNA Mutations Are Common in Humans. *PLoS Genet* 2013; 9: 11: e1003929.
19. <http://www.ashg.org/>
20. <https://www.eshg.org/>
21. <http://www.hugo-international.org/>
22. <http://omim.org/>
23. [www.mitomap.org/](http://www.mitomap.org/)
24. Kogelnik A.M., Lott M.T., Brown M.D. et al. MITOMAP: a human mitochondrial genome database. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 1: 177—179.
25. Brandon M.C., Ruiz-Pesini E., Mishmar D. et al. MITOMASTER: A Bioinformatics Tool for the Analysis of Mitochondrial DNA Sequences. Wiley Inter Science, 2008; [www.interscience.wiley.com/ DOI 10.1002/humu.20801](http://www.interscience.wiley.com/DOI/10.1002/humu.20801).
26. <http://www.genpat.uu.se/mtDB>.
27. Parsons T., Weimer L., Engelstad K. et al. Autonomic symptoms in carriers of the m.3243A>G mitochondrial DNA mutation. *Arch Neurol* 2010; 67: 8: 976—979.
28. Mancuso M., Orsucci D., Angelini C. et al. The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender? *J Neurol* 2013; DOI 10.1007/s00415-013-7225-3.
29. Malfatti E., Laforêt P., Jardel C. et al. High risk of severe cardiac adverse events in patients with mitochondrial m.3243A>G mutation. *Neurology* 2013; 80: 1: 100—105.
30. Nesbitt V., Pitceathly R.D., Turnbull D.M. et al. The UK MRC Mitochondrial Disease Patient Cohort Study: clinical phenotypes associated with the m.3243A>G mutation—implications for diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2013; 84: 936—938.
31. Laa P., Koene S., van den Heuvel L.P. et al. Clinical features and heteroplasmy in blood, urine and saliva in 34 Dutch families carrying the m.3243A > G mutation. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 6: 1155—1156.
32. De Wit H.M., Westeneng H.J., van Engelen B.G., Mudde A.H. MIDD evolving into MELAS. *Neth J Med* 2012; 70: 10: 460—462.
33. Brackmann F., Abicht A., Ahting U. et al. Classical MERRF phenotype associated with mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup> (m.3243A>G) mutation. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 5: 859—862.
34. Nakamura M., Yabe I., Sudo A. et al. MERRF/MELAS overlap syndrome: a double pathogenic mutation in mitochondrial

- tRNA genes. *J MedGenet* 2010; 47: 10: 659—664.
35. *Salsano E., Giovagnoli A. R., Morandi L. et al.* Mitochondrial dementia: A sporadic case of progressive cognitive and behavioral decline with hearing loss due to the rare m.3291T>C MELAS mutation. *J Neurol Sci* 2011; 300: 1—2: 165—168.
  36. *Emmanuele V., Silvers D.S., Sotiriou E. et al.* MERRF and Kearns-Sayre overlap syndrome due to the mtDNA m.3291T>C mutation. *MuscleNerve* 2011; 44: 3: 448—451.
  37. *Kaiming L., Hui Z., Kunqian J. et al.* MERRF/MELAS overlap syndrome due to the m.3291T>C mutation. *Metab Brain Dis* 2013; DOI 10.1007/s11011-013-9464-5.
  38. *Yarham J.W., Blakely E.L., Alston C.L. et al.* The m.3291T>C mt-tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) mutation is definitely pathogenic and causes multisystem mitochondrial disease. *J Neurol Sci* 2013; 325: 1—2: 165—169.
  39. *Егорова Л.А., Ежов М.В., Шиганова Г.М. и др.* Возможная роль мутаций митохондриального генома при ишемической болезни сердца. *Клиницист* 2013; 2: 4—11. (Egorova L.A., Ezhov M.V., SHiganova G.M. et al. The possible role of mutations in the mitochondrial genome in coronary heart disease. *Klinitsist* 2013; 2: 4—11.)
  40. *Николаева Е.А., Козина А.А., Леонтьева И.В. и др.* Системное митохондриальное заболевание: проблема дифференциальной диагностики и лечения. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 4: 2: 36—43. (Nikolaeva E.A., Kozina A.A., Leont'eva I.V. et al. System mitochondrial disease: differential diagnosis and treatment problems. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4: 2: 36—43.)
  41. *Zeviani M., Gellera C., Antozzi C. et al.* Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy: association with mutation in mitochondrial DNA tRNA<sup>Leu</sup>(UUR). *Lancet* 1991; 338: 8760: 143—147.
  42. *Connolly B.S., Feigenbaum A.S., Robinson B.H. et al.* MELAS syndrome, cardiomyopathy, rhabdomyolysis, and autism associated with the A3260G mitochondrial DNA mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402: 2: 443—447.
  43. *Silvestri G., Santorelli F. M., Shanske S. et al.* A new mtDNA mutation in the tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) gene associated with maternally inherited cardiomyopathy. *Human Mutation* 1994; 3: 1: 37—43.

Поступила 06.02.14