

Genetická informace mitochondrií, mitochondriální choroby

Mitochondrie jsou **semiautonomní organely**, mají vlastní DNA, jsou schopné autoreprodukce. **Původ mitochondrií** se odvozuje od symbiozy Archeobaterií s eukaryotními buňkami. Mitochondrie vznikají **autoreprodukcí** a při mitóze se **náhodně rozcházejí** do dceřiných buněk.

Mitochondriální **genom** je velmi odlišný od jaderného, připomíná uspořádání genomu **prokaryotický**. Při oplození předává spermie pouze svůj **jaderný genom**, zygota tedy obsahuje mateřské **mitochondrie**, a proto se mitochondriální genom dědí **maternálně**.

Na jednu **mitochondrii** připadá zhruba **10 molekul DNA**. **Genom mitochondrie** tvoří cirkulární dsDNA (16 569 bp). Řetězce DNA mají **odlišné složení bází**. Rozlišuje se **těžký řetězec H**, který je bohatý na guaniny, a **lehký řetězec L** bohatý na cytosiny.

- malý úsek DNA je tvořen **3 vláknovou DNA** – vzniká opakovanou syntézou malého úseku H (7S DNA)
- **genom mitochondrií** obsahuje 37 genů – 22 kóduje mt tRNA; 2 rRNA (23S, 16S), které jsou složkami malé podjednotky **mt ribozomů**
- dále obsahuje **13 genů** kódujících polypeptidy, které jsou syntetizovány na **mt ribozomech**
- **polypeptidy**: cytochrom B, 7 podjednotek NADH dehydrogenázy, 3 podjednotky cytochromoxidázy, 2 podjednotky ATPázy

Odlišnosti mitochondriálního genomu od jaderného:

- **4 terminální kodony** – UAA, UAG, AGA, AGG
- **UGA** kóduje tryptofan /stop kodon/
- **AUA** kóduje metionin /isoleucin/

Genetický kód není vždy identický s genetickým kódem jaderné DNA. Většina mitochondriálních proteinů je kódována jadernými geny a do mitochondrií jsou transportovány z cytoplasmy. Mezi mitochondriálním genomem (mtDNA) a jaderným genomem (gdDNA) tedy existuje určitá míra interakcí. Např. množství molekul mtDNA je kontrolováno alespoň jedním jaderným genem. mtDNA má zásadní úlohu při zajišťování buněčného dýchání; většina polypeptidů potřebných pro oxidativní fosforylaci je kódována geny jaderné DNA

Mitochondriální genom kóduje všechny rRNA a tRNA, které potřebuje k proteosyntéze, 93% sekvence DNA má **kódující charakter** a u některých genů se tyto sekvence **překrývají**.

Geny neobsahují **introny**! Netvoří komplex s bílkoviny a neobsahuje telomery.

V oblasti **D smyčky** je uložen počátek replikace H, který je syntetizován podle **sekvence L**. **Počátek replikace L** je zpřístupněn až po replikaci cca **2/3 dceřiného H řetězce**. V oblasti smyčky je uložen **promotor** pro transkripci obou řetězců.

Transkripce

- začíná v **promotoru**, pokračuje v **opačných směrech** podle obou vláken, vzniká velké množství multigenních transkriptů
- transkripty jsou rozštěpeny za vzniku **zralých molekul RNA**

Mutace v mitochondriálním genomu

- v každé somatické b jsou **tisíce kopií** mt genů, nejvíce v bb s vysokými energetickými nároky
- molekuly mtDNA jsou u **normálního jedince** z 99,9% identické = **homoplasmie**
- **frekvence mutací** v mt genomu je vysoká (10x vyšší než DNA), a pokud se nová mutace rozšíří v populaci mtDNA, jsou výsledkem 2 mt genotypy (event. Více) = **heteroplasmie**

Mitochondriální choroby

- **mutace mtDNA** jsou zřejmě způsobeny nedostatkem opravných systémů a možným **poškozením mtDNA** volnými radikály, které se uvolňují v průběhu **oxidativní fosforylace**
- mutace mohou vést k některým **dědičným onemocněním**, které vykazují **maternální přenos**
- mutace postihují proces **oxidativní fosforylace**, a proto se projevují ve tkáních citlivých na **nedostatek energie**
- souvisejí s řadou **degenerativních onemocnění** např. CNS, svalů, srdeční tkáně, endokrino, ledvin, jater
- řada **proteinů mitochondrií** je kódována jadernou DNA => defekty struktury a fce mitochondrií mohou být podmíněny i **mutacemi jaderné DNA** (dědí se Mendelovským způsobem)
- **průběh** a závažnost onemocnění závisí na řadě **faktorů** (poměr normálních, mutovaných molekul mtDNA)
- **buňka** = 100vky mitochondrií = až 10 molekul DNA (v 1 mt)
- **homoplasmie** = všechny bb jsou buď normální, mutované

- **heteroplasmie** = normální i mutované molekuly mtDNA
- počet mt **onemocnění** stále vzrůstá

Leberova hereditární neuropatie optiku (LHON)

- nejčastější mutací je **missence mutace** v genu kódující protein, který katalyzuje přenos NADH na koenzym Q
- onemocnění je **vzácné** (1 : 50 000)
- vyvíjející se **ztráta vidění**, oboustranná slepota jako důsledek degenerace optického nervu
- častěji **muži** před 25. rokem
- **heteroplasmie** je vzácná, rodokmeny vykazují mt dědičnost