# ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616-056.711: 575.13

**Никитина Л.П., Кузнецова Н.С., Гомбоева А.Ц., Соловьева Н.В.**

## МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИХ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) СООБЩЕНИЕ II.

***ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г.Чита***

*Рассмотрены причины митохондриальных болезней и представлена их классификация*
*Ключевые слова: митохондриальный геном, наследственные болезни, классификация*

***Nikitina L.P., Kuznetsova N.S., Gomboeva A.Ts., Solovyova N.V.***

***MITOCHONDRIAL DISEASE. BASIC PRINCIPLES OF GENETIC CLASSIFICATION***

*The causes mitochondrial illnesses are surveyed and their classification is presented*
*Keywords: mitochondrial genome, hereditary diseases, classification*

Митохондриальные болезни - клинически гетерогенная группа заболеваний, развивающихся при нарушении работы комплексов дыхательной цепи митохондрий [11,19,33] - главного конечного пути аэробного метаболизма [9,20]. Неотъемлемым свойством биологического окисления является сопряжение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования [30,49]. Некоторые звенья дыхательной цепи (коэнзим Q, цитохромоксидаза) наряду с транспортом электронов осуществляют перенос протонов, полученных от метаболитов цикла трикарбоновых кислот, окислительного декарбоксилирования пирувата, β-окисления жирных кислот, из матрикса в межмембранное пространство [19,33]. В процессе обратного тока катионов водорода происходит утилизация освобождаемой в дыхательной цепи энергии путем фосфорилирования АДФ в АТФ [15]; создается запас энергии биологического окисления [30,49].

В результате аномалий, возникающих в их комплексах, скорость синтеза АТФ снижается [1,6,9], продукция активных форм кислорода усиливается [25,45], активизируются механизмы запрограммированной гибели клеток, включая апоптоз [1,15], аутофагию и некрозоподобные изменения [1,6,51,52]. Все это приводит к подавлению энергоемких процессов [14], повреждениям мембранных структур свободными радикалами с последующим высвобождением цитохрома с из митохондрий в эндоплазматический ретикулум [41,48], что усиливает выход Са++, ионы которого стимулируют нитросинтазу, повышающую выраженность окислительного стресса [6,27,41].

Особое значение имеют возникающие при этом дефекты в геноме, что может носить врожденный или приобретенный характер [11]. Вследствие точечных мутаций, делеций в ДНК [12,17] синтезируются патологически измененные белки, вызывающие вышеперечисленные сдвиги [8,23]. В зависимости от локализации (в митохондриальной или ядерной ДНК) они провоцируют различные последствия для функционирования митохондрий [29,38,40].

Самыми распространенными причинами мутаций служат эндогенные факторы. Среди них - ошибки работы ДНК-полимераз и репараз [2,7,36]. Особо важную роль играют повреждения в гене мтДНК-полимеразы ? [4,39]. Описано более 160 однонуклеотидных замен, проявляющих себя клиническими симптомами [18,26]. И хотя данный ген локализуется в ядерном геноме, получающийся с изъяном его продукт провоцирует снижение эффективности репликации ДНК в

митохондриях [4,18,26]. Кроме того данный полинуклеотид слабо защищен от влияния мутагенов (практически отсутствуют в его цепи интроны, он не окружен гистонами) [7,15], что облегчает повреждающее действие свободных радикалов. Для последних в матриксе создана благоприятная среда: в нем локализуется 95-99% всего клеточного кислорода [10], часть пула которого может легко преобразоваться в супероксидный анион-радикал, пероксид водорода и другие активные формы кислорода, служащие возбудителями генеза свободных радикалов [15]. Развивающийся при этом окислительный стресс способен вызвать патогенные мутации в мтДНК, что в конечном итоге и приводит к снижению выхода энергии [15,16,32], особенно опасного для жизнедеятельности нейронов и кардиомиоцитов [1,6,26,35,36].

Подобные повреждения в геноме могут быть вызваны и экзогенными мутагенами: гипоксией, ионизирующим излучением, лекарствами, экопатогенами, неадекватной физической нагрузкой [9,14,15].

Обращает на себя внимание следующий факт: репликация митохондриальной ДНК идет очень интенсивно (в 10 раз быстрее, чем ядерной) [4,15], поэтому при действии патогенов происходит быстрое накопление возникших в ней мутаций [22,28]. Мало того у пожилых доля мутантных мтДНК больше, чем у молодых [7,15,44], а системы репарации полинуклеотида у них ограничены, что также не способствует восстановлению нормального функционирования [17].

Митохондриальные расстройства, как указано выше (Сообщение I), могут возникать из-за нарушений либо в ядре (где закодированы полностью Комплекс II [15], другие ферменты энергетических процессов [19,20,21]), либо в митохондриальном геноме [2]. Как результат может получиться любой вариант наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, спорадические случаи, сцепленный с Х-хромосомой, материнский [24].

Наличие большого числа копий мтДНК в каждой клетке и их случайное распределение при митозах определяют феномен гетероплазмии [15]. Когда нормальный или мутантный геном всех митохондрий идентичен, клетка считается гомоплазмической. При наличии аномальных мтДНК способность клеток осуществлять окислительное фосфорилирование зависит от природы мутации, от соотношения нормального и дефектного геномов (гетероплазмия) [26]. Возникновение дисбаланса между ними в пользу последнего сопровождается нарушением энергетики клетки [15,24]. Явление гетероплазмии объясняет во-первых, появление различных фенотипов в поколениях - от здоровых индивидов до значительно пораженных потомков [15,37]; во-вторых, развитие вариабельности клинической картины [24]. Еще в 1999 году установлено, что у больных с мутацией 8993 T>G высокие уровни дефектной мтДНК проявляются как синдром Лея, а несколько меньшие ее величины - как нейрогенная слабость с атаксией и пигментным ретинитом [37].

Еще одной особенностью митохондриального генома является наследование по материнской линии. В зрелом овоците число копий мтДНК достигает 100000, тогда как в сперматозоидах их содержится не более 100 молекул [15,50]. Тем не менее в яйцеклетку при оплодотворении может входить некоторое количество отцовских митохондрий, но они быстро деградируют и элиминируются на ранней стадии эмбриогенеза, поэтому подавляющее число мутаций мтДНК передается по материнской линии. При мужских же митохондриальных болезнях генетический дефект мтДНК не может регистрироваться в следующем поколении [24]. В настоящее время описано более 30 заболеваний тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, обусловленных дефектами в ядерных генах и подчиняющихся законам менделевского наследования [34,47], т.е. могут наследоваться аутосомнорецессивно, аутосомно-доминантно, сцепленно с Х-хромосомой [43]. Около 50 самостоятельных нозологических форм, связанных с точечными мутациями, делециями или дупликациями в ДНК митохондрий, харак-

теризуются материнским наследованием [34,47]. Протяженные мутации в митохондриальном геноме обычно возникают de novo и проявляются у единственного члена семьи без существенного риска для родственников [26,43]. Причем больные мужского пола не передают мтДНК своим потомкам из-за практического отсутствия ее в зиготе [12,15]. Женщины, имеющие гетероплазмический органоидный геном, могут передавать различные количества копий полинуклеотида, что определяет вариабельность клинических проявлений среди сибсов внутри одной семьи [11,28,43].

Все вышеперечисленные факторы (слабая защищенность мтДНК от мутагенов, способность к гетероплазмии, материнское наследование, участие генов ядерной ДНК в работе митохондрий) вызывают альтернативные пути развития дисфункций данных органоидов: чистой митохондриальной природы или в виде гетерогенной патологии [11,28,42], что затрудняет создание классификаций, диагностику, терапию подобного рода недугов [15].

До последних дней, несмотря на многочисленные попытки, не разработана достаточно полная, учитывающая все особенности митохондриальных болезней классификация. За основу разделения нозологических форм брались различные принципы: биохимический, клинический, генетический [12].

В таблице 1 представлены митохондриальные болезни в учетом их генетических дефектов, но не включены приобретенные нозологические формы, развившиеся в результате действия токсинов, лекарств, экопатогенов, старения [9,14,15,44]. Разделение производилось на основе: 1) установления локализации поврежденного гена в ядерном или митохондриальном геноме; 2) протяженности мутации (точечной, делеции, дупликации); 3) характера участия аномального белка в биологическом окислении и окислительном фосфорилировании [15,34,35,44,47]. Руководствуясь данными предпосылками, были выделены патологические состояния, фундаментом которых служат мутации мтДНК: дефекты в генах, кодирующих белки дыхательной цепи, АТФ-синтазу, и в генах, транскрибирующих тРНК и рРНК [30,33], причем с учетом природы повреждений (крупных делеций, дупликаций, точечных, небольших перестроек) [32,47]. К ним отнесены MELAS (энцефалопатия, лактацидоз, инсультоподобные эпизоды), MERRF (миоклонус - эпитаксия, красные "рваные" волокна), синдром Кернса-Сейра (пигментный ретинит, атаксия, офтальмоплегия, мышечная слабость, нарушение сердечной проводимости), Пирсона (вялость, гипопластическая анемия, нарушение экскреторной функции поджелудочной железы, диарея), оптическая нейропатия Лебера и др. [12,35,45,50,52].

Достаточно широко представлен класс болезней, вызванных повреждениями в ядерном геноме, продукты которого импортируются митохондриями и нарушают репликацию, транскрипцию или трансляцию в них, вызывают аномальные сдвиги в структуре мтДНК или в ее способности к репарации, угнетают сборку субъединиц комплексов дыхательной цепи [15]. Среди них - различные формы младенческих миопатий, синдромы Барта (задержка физического и психомоторного развития, нейтропения, гипогликемические состояния, миопатия, гипертрофическая кардиомиопатия), Лея (подострая невротизирующая энцефаломиелопатия, мышечная гипотония, нистагм, атаксия, пирамидные симптомы, офтальмоплегия и атрофия зрительных нервов) и др. В отличие от предыдущей группы, имеющей или материнское наследование, или характеризующейся спорадическими случаями, наследование представителей последнего класса осуществляется аутосомно-рецессивно, аутосомно-доминантно или сцеплено с Х-хромосомой [12,36,44,46].

Несколько особняком стоит группа заболеваний, при которых митохондриальная дисфункция обусловлена возрастными изменениями и накоплением гетероп-

лазмий [4,12,28,44], необоснованным выходом мтДНК из митохондрий [3] и включением фрагментов этого полинуклеотида (NUMT-псевдогенов) в ядерный геном в момент репараций (синдром Pallister-Hall) [31]. Среди подобных страданий чаще встречаются нейродегенеративные: болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз. Их объединяет то, что мутированные в этих случаях белки (пресенилин 1 и 2, β-амилоид при болезни Альцгеймера, паркин, α-синуклеин, τ-белок при болезни Паркинсона, хантингтин при хорее Гентингтона, фратаксин при атаксии Фридрейха, супероксиддисмутаза-1 при боковом амиотрофическом склерозе и др.), образуя внутриклеточные агрегаты, угнетают энергетические процессы в митохондриях [5,6,11,22,23,26,28,29,45].

Опираясь на многочисленные источники [24,26,37,45,48], следует сделать вывод: из-за значительной вариабельности клинической картины и генетических дефектов множество нозологических форм невозможно отнести к одной определенной категории. Корреляция генотип - фенотип слаба [48]: одни и те же повреждения в генах вызывают различные клинические синдромы (мутация A3243G может спровоцировать или хроническую наружную офтальмоплегию, или сахарный диабет, или тяжелую энцефалопатию) [48]. И в то же время причиной первого заболевания могут быть либо точечная мутация, либо протяженная делеция мтДНК, либо ядерный аутосомно-доминантный тип наследования [26,48]. Отсюда успешность клинической диагностики напрямую зависит от использования самых сложных и современных технологий.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Бершова Т.В. Патогенетическое значение апоптоза кардиомиоцитов при сердечной недостаточности / Т.В. Бершова, С.В. Монаенкова, А.Г. Гасанов // Педиатрия. - 2009 - Т.88, №5. - С.145-154.
2. Буйкин С.В. Участие "митохонд-риальных генов" в формировании гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертонии / С.В. Буйкин, М.В. Голубенко, В.П. Пузырев // Молекулярная биология. - 2010 - Т.44, №1. - С. 28-32.
3. Газиев А.И. Ядерно-митохондриальные псевдогены / А.И. Газнев, Г.О. Шойхаев // Молекулярная биология. - 2010. - Т. 44, №3. - С. 405-417.
4. Ген митохондриальной ?-полимеразы (POLG): частота и анализ сцеплений двух однонуклеотидных замен (SNP) в популяциях народов Севера / С.В. Буйкин, М.В. Голубенко, В.В. Погребенкова и др. // Молекулярная биология. - 2006. - Т.40, № 6. - С.1081-1083.
5. Дадали Е.Л. Болезни с нетрадиционными методами наследования / Е.Л. Дадали, Н.В. Барышникова // Генетика. - Под ред. В.И. Иванова. - М.: ИКЦ "Академкнига", 2006. - С. 484-511.
6. Дисфункции митохондрий при нейродегенеративных заболеваниях / Н.П. Судаков, В.А. Бывальцев, С.Б.Никифоров и др. // Журнал неврологии и психиатрии. - 2010. - Т.110, №9. - С. 87-91.
7. Доля мутантной внеклеточной митохондриальной ДНК повышается у больных раком легких после радиотерапии / И.Ю. Стрелкова, С.А. Абдуллаев, Т.П.Снегирева и др. // Биомедицинская химия. - 2010. - Т.56, № 4. - С. 517-525.
8. Иллариошкин С.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова. - М.:МИА, 2002. - 574 с.
9. Лукьянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция - типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии /Л.Д.Лукьянова // Проблемы гипоксии: молекулярные физиологические и медицинские аспекты. - М.-Воронеж: Истоки, 2004. - С. 8-50.
10. Лю Б.Н. Роль митохондрий в развитии и регуляции уровня окислительного стресса в норме, при клеточных патологиях и реверсии опухолевой

клетки / Б.Н. Лю, М.Б. Лю, Б.И. Исмаилов // Успехи современной биологии. - 2006. - Т.126, №4. - С.388-398.
11. Митохондриальные болезни / Ю.А. Князев, К.Д. Краснопольская, Е.Н. Мытникова, А.С. Петрухин // Вестник РАМН. - 2000. - №7. - С.46-50.
12. Митохондриальный геном и митохондриальные болезни человека / Р.И. Сукерник, О.А. Дербенева, Е.Б. Стариковская и др. // Генетика. - 2002. - Т.38, №2. - С. 1-10.
13. Семья с наследственной нейропатией зрительного нерва Лебера, обусловленной мутацией митохондриальной ДНК в нуклеотидной последовательности 11778 / И.Ю. Бычков, И.Е. Михайловская, Р.И. Суперник и др. // Вестник ОГУ. - 2004. - Декабрь. - С. 227-229.
14. Сухоруков В.С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений / В.С.Сухоруков // Журнал неврологии и психиатрии. - 2008. - №6. - С.83-90.
15. Тодоров И.Н. Митохондрии: окислительный стресс и мутации митохондриальных ДНК в развитии патологий, процесса старения и апоптоза / И.Н. Тодоров // Российский химический журнал. - 2007. - Т. LI, №1. - С. 93-106.
16. Шадрина М.И. Лечение митохондриальной дисфункции и окислительных повреждений в молекулярной патологии болезни Паркинсона / М.И.Шадрина, П.А. Сломинский // Молекулярная биология. - 2008. - Т.48, №5. - С.809-819.
17. Шостак Н.А. Дилатационная кардиомиопатия: вопросы классификации и диагностики / Н.А.Шостак, А.А. Клименко // Consilium medicum. - 2009. - Т. 12, №10. - С. 94-99.
18. Active site mutation in DNA polymerase gamma associated with progressive external ophtalmoplegia causes error - prone DNA synthesis / M.P. Ponomorev, M.J. Longley, D. Nguyen et al. // J.Biol.Chem. - 2002. - №18. - P.1525 -1528.
19. Association of mitochonolrial complex I subunit gene NDUFV2 at 18p11 with bipolar disorder / S. Washinzka, C. Kakiuchi, K Mori et al. // Am.J.Med.Genet. - 2004. - 120B - P.72 -78.
20. Association of mutations in SCO2, a citochrome c oxidase assembly gene, with early fetal lethality / S.K. Tay, S. Shanske, P. Kaplan et al. // Arch.neurol. 2004. - №61. - P.950-952.
21. Biochemical, molecular investigation in respiratory chain deficiens / P. Rustin, D. Chretien, B. Gerard et al. // Clir.Chem.Acta. - 1993. - №3. - P.228-235.
22. Blass I.P. The role at oxidative abnormalities in the pathophysiology of Alzheimers disease / I.P. Blass, G.E. Gibson // Rev. Neurol. (Paris).- 1991. - №6-7. - P.513-525.
23. Chakravarty A. Friedreich's ataxia - yesterday, today and tomorrow / A. Chakravarty. / / Neurol. Jndia.- 2003. - №51. - P.176-182.
24. Chinnery P.F. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders / P.F. Chinnery, D.M. Turnbull. // Am.J.Med.Genet. - 2002. - №106. - P.94-101.
25. DiMauro S. Mitochondrial respiratory - chain disease / S. DiMauro // New Engl.J.Med. - 2003. - №348. - P.2656-2668.
26. DiMauro S. Mitochondrial DNA mutations in human diseases / S. DiMauro, E.A. Schon. // Am.J.Med.Genet. - 2003. - №106. - P.18-26.
27. Endoplasmatic reticulum stress induces calcium-dependent permeability transition, mitochondrial anter membrane permeabilization and apoptosis / A. Deniaud, O. Sharaf el dein, Maillier et al. // Oncogene. - 2008. - №27. - P.285-299.
28. Finsterer J. Mitochondriopathies / J.Finsterer // Eur. J. Neurol. - 2004. - №11. - P.163-186.
29. Gardner A. Is a "Mitochondrial Psychiatry" in the Future? / A. Gardner, R.G. Bolles //A Review Current Psychiatr. Rev. - 2005. - №1. - P.255-271.
30. Guy L. Genometric analysis of the organization of circular chromosomes: a universal pressure determines the detection of ribosomal RNA genes transcription relative to chromosome replication / L. Guy, C.A. Roten // Gene.- 2004. - №29. - P.45-52.
31. Human genetic disease caused by de novo

mitochondrial - nuclear DNA transfer / C.C. Turner, N.S. Killoran, T. Thomas et al. // Hum. Genet. - 2003. - №112. - P.303-309.
32. Ingman M. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans / M. Jngman, H. Kaessmann, S. Paalo, U. Gyllensten // Nature. - 2002. - №4408. - P.708-713.
33. Karry R. Mitochondrial complex I subunit expression is altered in schizophrenia: a post-mortem study / R. Karry, E. Klein, D Ben Shachar // Biol. Psychiatr. - 2004. - №55. - P.676-684.
34. Luft R. The development of mitochondrial medicine / R. Luft, D.S. Wallace // Am.J.Hum.Genet. - 1992. - V.51,№6. - P.1179-1186.
35. MELAS syndrome with mitochondrial tRNA mutation: correlation of clinical stale and muscle P31 magnetic resonance spectroscopy during treatment with nicotinamid and riboflavin / A.M. Penn, J.W. Lee, P. Thullierpet et al. // Neurology. - 1998. - №42. - P.2147-2152.
36. Mitochondrial DNA haplogroups in Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy / M.G. Castro, C. Huerta, J.R. Requero et al. // Jnt. J.Cardiol. - 2006. - №111. - P.202-206.
37. Mitochondrial DNA mutations of nucleotide 8993 show a lack of tissue - or age - related variation / S.L.White, S.Shanske, J.J.McGill et al. // J.Jnherit.Metab.Dis. - 1999. - №22. - P.899-914.
38. Mitochondrial myopathy and ophtalmoplegia in a sporadic patient with the 5698G>A mitochondrial mutation / A. Spinozolla, F. Cartara, M. Mord et al. // Neuromuscular. Disord. - 2004. - №14. - P.815-817.
39. Mitochondrial DNA polymerase gamma is essential for mammalian embryogenesis / N. Hance, M.I. Ecstrand, A. Trifunovic et al. // Hum.Mol.Genet. - 2005. - №14. - P.1775-1783.
40. Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder / C. Konradi, M. Eaton, M.L. McDonal et al. // Arch.Gen.Psychiatr - 2004. - №61. - P.300-308.
41. Partial inhibition of complex I activity increases Ca-independent glutamate release rates from depolarized synaptosomes / S.M. Kilbride, J.E. Telford, K.F. Tipton // J. Neurol. - 2008. - №87. - P.123-129.
42. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases / O. Fattal, K. Budur, A.J. Vaughan et al. // Psychosomatics. - 2006. - №47. - P.1-7.
43. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder / P.F. Chinnery, S. DiMauro, S. Shansve et al. // Lancet. - 2005. - №364. - P.592-596.
44. Schmiedel J. Mitochondrial cytopathies / J. Schmiedel, S. Jackson, J. Schafer // J. Neurol. - 2003. - №250. - P.267-277.
45. Schon E.A. Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction / E.A. Schon, G. Manfredi // J.Clin.Jnvest. - 2004. - №111. - P.303-312.
46. Servidei S. Mitochondrial encephalomyopathies: gene mutations / S. Servidei // Neuromuscular Disord. - 2004. - №14. - P.107-116.
47. Shoffner J.M. Mitochondrial genetics: principles and practice / J.M. Shoffner, D.C. Wallace // Am.J.Hum.Genet. - 1999. - №51. - P.1179-1186.
48. Shoubridge E.A. Cytochrome c oxidase deficiency / E.A. Shoubridge // Am.J.Med.Genet. - 2004. - №106. - P.46-52.
49. Stanley W.C. Mitochondrial substrate metabolism in the normal and failing heart / W.C. Stanley, F.A. Rechirt, G.D. Lopaschuk // Physiologic Rev. - 2005. - №85. - P.1093-1129.
50. Thyagarajan D. Mitochondrial diseases deficiency / D.Thyagarajan // in: Neurological Therapeutics Principles and Practice. - Ed J.H. Noseworthy. - Informa Health care. - 2006. - V.2,№152. - P.1743-1758.
51. Transcriptional blocade induces P-53-dependent apoptosis associated with translation of p53 to mitochondria / J. Arima, M. Nitta, S. Kuninak et al. // Biol. Chem. - 2005. - V.280,№19. - P.19166-19176.
52. Upregulation of Bcl-2 proteins during the transition to pressure over load-induced heart failure / N. Moorjani, P. Catarino, D. Tzabzuni et al. // Jnt. J. of Cardiol. - 2007. - №116. - P.27-33.

Таблица

**Генетическая классификация митохондриальных болезней человека [5,12,13,14,16,17,44,46]**

| Дефекты в генах мтДН | Нозологические формы | Тип наследования |
|---|---|---|
| Точечные мутации в генах, кодирующих белки | LHON / Лебера синдром | M |
| | NARP / Лея синдром | M |
| Точечные мутации в генах, к одирующих тРН | MELAS | M |
| | MERRF | M |
| | CREO | M |
| | Миопатия | M |
| | Кардиомиопатия | M |
| | Сахарный диабет и глухота (NIDDM) | M |
| | Энцефалопатия | M |
| Точечные мутации в генах, к одирующих рРН | Несиндромная сенсоневральная глухота | M |
| | Индуцированная гликозидами несиндромная глухота | M |
| Перестройки (протяженные делеции и/или дупликации) | Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия (CREO) | S или M |
| | Кэрнса-Сэйра синдром ( SS) | S или M |
| | Сахарный диабет и глухота | S |
| | Пирсона синдром | S или M |
| | Спорадическая тубулопатия | S |
| Мутации в гене ДН -полимеразы | Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия (CREO) | AD |
| Мутации в гене ти-мидинфосфорилазы | Митохондриальная нейрогастро-интестинальная энцефаломиелопатия | AR |
| Мутации в гене дезоксигуанозинкиназы | Энцефалопатия с повреждением печени | AR |
| Мутации в генах комплексов дыхательной цепи: В комплексе I | Лейкодистрофия и миоклонусэпилепсия | AR |
| В комплексе I | Кардиоэнцефаломиопатия | AR |
| В комплексе II | Атрофия зрительного нерва и атаксия | AD |
| В комплексах I или II | Лея синдром (LS) | AR |
| В комплексе III | Тубулопатия, энцефалопатия, повреждения печени | AR |
| В комплексе IV | Лея синдром (LS) | AR |
| | Кардиоэнцефаломиопатия | AR |
| | Энцефалопатия с повреждением печени | AR |
| | Барта синдром | XLR |
| Протяженные мутации (делеции или дупликации) в гене PR N в гене SNCA | Паркинсона болезнь (ювенильная форма) | AR |
| | Паркинсона болезнь (ювенильная форма) | AD |

*Примечание:* M - материнский, S - спорадический, AD - аутосомно-доминантный, AR - аутосомно-рецессивный, XLR - X-сцепленный рецессивный