

Фенотипические проявления митохондриальных заболеваний, обусловленных мутациями в гене *SCO2*

Иткис Ю.С.¹, Бычков И.О.¹, Михайлова С.В.², Ильина Е.С.², Никитин В.В.³, Колпакчи Л.М.², Федонюк И.Д.², Зотина Е.И.⁴, Пичкур Н.А.⁵, Цыганкова П.Г.¹, Захарова Е.Ю.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр» (yulya.itkis@gmail.com, labnbo@yandex.ru)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница» Минздрава России

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы»

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая детская клиническая больница №1» г.Владивосток

⁵ Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г.Киев, Украина

Митохондриальные заболевания характеризуются значительным клиническим разнообразием и генетической гетерогенностью. Среди этих болезней существенную долю занимают заболевания с манифестацией в неонатальном периоде и в раннем детском возрасте. В клинической картине таких больных отмечаются разнообразные неврологические и соматические симптомы. Причинами митохондриальных заболеваний являются мутации как в митохондриальной ДНК (мтДНК), так и в ядерных генах, контролирующих процессы окислительного фосфорилирования. В статье приводится анализ данных литературы и клиническое описание 5 пациентов с мутациями в гене *SCO2*, выявленных в результате проведения таргетного секвенирования 62 ядерных генов и ретроспективного анализа выборки из 202 пациентов с направляющим диагнозом *митохондриальная энцефалопатия/синдром Ли*. Показано, что мутации в гене *SCO2* занимают второе место по частоте после мутаций в гене *SURF1* при младенческой митохондриальной энцефалопатии.

Ключевые слова: митохондриальные заболевания, недостаточность цитохром С-оксидазы, ген *SCO2*, секвенирование следующего поколения, таргетное секвенирование, синдром Ли, младенческая энцефалопатия, СМА-подобный фенотип.

The phenotypic manifestations of mitochondrial diseases caused by mutations in *SCO2* gene

Itkis Yu.S.¹, Bychkov I.O.¹, Mikhailova S.V.², Ilina E.S.², Nikitin V.V.³, Kolpakchi L.M.², Fedonyuk I.D.², Zotina E.I.⁴, Pichkur N.A.⁵, Tsygankova P.G.¹, Zakharova E.Yu.¹

¹ Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, Moscow (yulya.itkis@gmail.com, labnbo@yandex.ru)

² Federal State Budgetary Institution «Russian Child Clinical Hospital» of Russian Ministry of Health, Moscow

³ Federal State Budgetary institution of health care «Child Clinical City Hospital, named Z.A. Bashlyeva, Moscow Department of Health», Moscow

⁴ Federal State Budgetary institution of health care «Regional Child Clinical Hospital №1», Vladivostok

⁵ The National Children's Specialized Hospital «OKHMATDET», Kiev, Ukraine

Mitochondrial diseases are characterized by considerable diversity of clinical presentations and genetic heterogeneity and mostly manifest in neonatal period or in early childhood. Clinical picture of these patients reveals a variety of neurological and somatic symptoms. Mutations in mitochondrial DNA (mtDNA) and in nuclear genes that control oxidative phosphorylation processes can cause mitochondrial diseases. The article provides the literature analysis and description of a 5 new patients with mutations in the *SCO2* gene identified by a target sequencing of 62 nuclear mitochondrial genes and by retrospective analysis of 202 patients with a clinical diagnosis of mitochondrial myopathy / Leigh syndrome. It has been shown that *SCO2* gene mutations present the second frequent cause of infantile mitochondrial encephalomyopathies after *SURF1* gene mutations.

Key words: mitochondrial diseases, cytochrome c oxidase deficiency, *SCO2* gene, next generation sequencing (NGS), target sequencing, Leigh syndrome, infantile encephalomyopathy, SMA-like phenotype.

Введение

В эукариотических клетках наряду с цитоплазматической существует также митохондриальная система трансляции белков, играющая важную роль в производстве клеточной энергии, так как обеспечивает синтез 13 белков комплексов дыхательной цепи митохондрий (КДЦМ) (I, III, IV и V). Остальные белки КДЦМ вместе

с другими митохондриальными белками, включая вовлеченные в митохондриальную систему трансляции, кодируются ядерной ДНК. Дефекты митохондриального аппарата трансляции могут приводить к нарушению работы нескольких КДЦМ [1].

С биохимической точки зрения, ранние формы митохондриальных заболеваний можно разделить на 2 бо-

льшие группы — с изолированной и с комбинированной недостаточностью КДЦМ.

На сегодняшний день описано более 150 ядерных генов, ассоциированных с развитием ранних форм митохондриальных болезней [2], а также множество мутаций мтДНК.

Около 30 форм комбинированной недостаточности КДЦМ обусловлены мутациями ядерных генов, вовлеченных в транскрипцию и трансляцию генов мтДНК [3, 4]. Практически все они дебютируют сразу после рождения, и такие пациенты, как правило, умирают в первые недели/месяцы или годы жизни от полиорганной недостаточности [5]. Также известны 15 синдромов, приводящих к истощению мтДНК и связанных с мутациями в генах, участвующих в репликации мтДНК [6]. Из детских форм наиболее ярким представителем этой группы является синдром Альперса, обусловленный мутациями в гене *POLG*, для которого характерно поражение нервной системы и печени.

Изолированные формы недостаточности КДЦМ обусловлены мутациями генов, кодирующих отдельные субъединицы этих комплексов или белки, участвующие в сборке КДЦМ на внутренней митохондриальной мембране. Среди изолированных форм самые частые — изолированная недостаточность цитохром С-оксидазы (COX), или IV КДЦМ, и НАДН-дегидрогеназы, или I КДЦМ. Они могут проявляться как классической клинической картиной синдрома Ли, так и как различные варианты миопатий и мультисистемных заболеваний. Более трети генетических вариантов было открыто за последние 5 лет благодаря развитию технологии секвенирования следующего поколения.

*Митохондриальные заболевания,
обусловленные недостаточностью цитохром С-оксидазы
(IV КДЦМ, COX)*

Помимо структурных генов IV КДЦМ, описано более десятка генов, кодирующих вспомогательные факторы, необходимые для правильной сборки и функционирования холофермента. Показано, что к тяжелым фенотипам приводят мутации именно в генах вспомогательных факторов, а не в структурных генах. Заболевания, обусловленные недостаточностью цитохром С-оксидазы, клинически гетерогенны и могут проявляться как мультисистемным заболеванием, так и изолированной миопатией с началом в младенчестве или у взрослых [7]. Из ранних форм заболеваний следует выделить основную клиническую форму — синдром Ли, наиболее частой причиной которого являются мутации в генах *SURF1* и *SCO2*.

Дефекты гена SCO2

Дефекты сборщика IV комплекса дыхательной цепи митохондрий — *SCO2* — являются второй по частоте причиной COX-недостаточности [8]. Ген *SCO2* локализован на хромосоме 22 (22q13); основной транскрипт

SCO2-001 (NM_005138) содержит 2 кодирующих экзона и экспрессируется в большинстве тканей, преимущественно в сердце, скелетных мышцах, головном мозге, печени и почках [9]. В структуре белка *SCO2* (266 а.о., 25 KDa) выделяют N-концевую митохондриальную таргетную последовательность, центральный трансмембранный высококонсервативный домен тиоредоксина, содержащий Cu-связывающие сайты, С-терминальный домен [10]. Белок расположен на внутренней мембране митохондрий, является ко-металлошапероном и вместе с белком *SCO1* участвует в транспорте меди в активный сайт COX при её сборке [10, 11]. *SCO2* и *SCO1* играют важную роль в регуляции уровня меди в клетке и в митохондриальном окислительно-восстановительном сигнальном пути [12].

Впервые мутации в *SCO2* были описаны Пападопулу у 3 пациентов с недостаточностью COX с митохондриальной энцефаломиопатией в сочетании с тяжелой кардиомиопатией [9]. Именно поэтому долгое время мутации в данном гене ассоциировали только с митохондриальной энцефаломиопатией в сочетании с кардиомиопатией (MIM #604377). Позднее были описаны и другие клинические варианты заболевания и проведен анализ гено-фенотипических корреляций.

Довольно часто у пациентов с мутациями в гене *SCO2* встречаются выраженное повышение мышечного тонуса вплоть до опистотонуса, дистония, атаксия, тремор, фасцикуляции языка, глазодвигательные нарушения, нистагм и косоглазие [13]. Сочетание выраженной мышечной гипотонии, снижения сухожильных рефлексов, фасцикуляций языка является причиной подозрения на спинальную мышечную атрофию (СМА), связанную с мутациями в гене *SMN*. СМА-подобный фенотип с типичными для этого заболевания изменениями был отмечен у пациентов с гомозиготной мутацией с.418G>A (p.E140K) в гене *SCO2* [14]. Множественные описания данного феномена [13] позволяют предположить целесообразность проверки на частую мутацию в гене *SCO2* всех пациентов с направительным диагнозом СМА и без выявленных мутаций в гене *SMN*.

Анализ большой выборки пациентов (n = 62) с дефектами в гене *SCO2*, проведенный польскими исследователями [13], позволил выделить 3 гено-фенотипических группы: в первую группу входят пациенты с неонатальной (на первой неделе жизни) манифестацией клинических симптомов, ведущим из которых является гипертрофическая кардиомиопатия. Для таких пациентов характерно наличие мутации p.E140K в компаунд-гетерозиготном состоянии с тяжелой нонсенс мутацией. Вторая группа представлена пациентами с манифестацией в возрасте от 1,5 до 6 мес. с энцефаломиопатией, умеренным лактат-ацидозом, дыхательной недостаточностью и СМА-подобными изменениями — все они являются гомозиготами по мутации p.E140K. К третьей группе относят больных с более поздним началом заболевания (8—16 мес.) и медленно прогрессирующей не-

специфической миопатией; они являются компаунд-гетерозиготами по p.E140K с другой миссенс-мутацией.

В России до проведения данного исследования не были описаны пациенты с мутациями в гене *SCO2*.

Материалы и методы

Пациенты с клиническим диагнозом *младенческая митохондриальная энцефалопатия / синдром Ли* были направлены в лабораторию наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «МГНЦ» из многопрофильных стационаров РФ (Российская детская клиническая больница, ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края) и из Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина. От всех семей, попавших в выборку, получено информированное согласие на проведение исследования.

ДНК выделяли из цельной крови наборами фирмы Isogene (Россия) по протоколу производителя.

Методом NGS (Next Generation Sequencing) проведение секвенирование 62 ядерных митохондриальных генов на приборе Ion Torrent PGM™ System for Next-Generation Sequencing (Life Technologies, Thermo Fisher Scientific). Пробоподготовка образцов ДНК проводилась набором реагентов Ion AmpliSeq™ Library Kit 2.0 (дизайн пула праймеров по технологии Ampliseq) согласно протоколу производителя. Визуализация выравнивания секвенируемых фрагментов на референсную последовательность генома человека Human.hg19 проведена в программе IGV. Обнаруженные изменения аннотировались с помощью программы ANNOVAR, позволяющей оценить предсказательную функциональную значимость не описанных ранее мутаций в различных доступных программах (PolyPhen2, Mutation taster, SIFT), а также фильтровать выявленные варианты по частоте встречаемости в популяциях по данным, представленным в открытых базах данных ExAc, 1000 genomes. Выявленные нуклеотидные замены анализировались по базам данных по мутациям и полиморфизмам (HGMD, Ensemble, dbSNP).

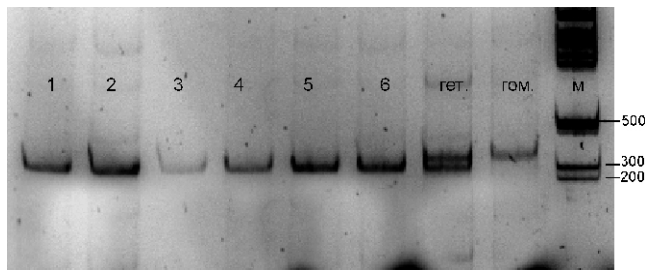


Рис. 1. Результаты ПДРФ-анализа для детекции мутации p.E140K в гене *SCO2*. Треки 1–6 — норма; гет. — мутация в гетерозиготном состоянии; гом. — мутация в гомозиготном состоянии; М — маркер молекулярного веса; цифрами справа отмечены длины фрагментов ДНК-маркера.

Верификацию выявленных мутаций в гене *SCO2* проводили методом прямого автоматического секвенирования на генетическом анализаторе ABI3500 (Thermo Fisher Scientific) с использованием BigDye Terminator v.1.1 (Thermo Fisher Scientific). Для ПЦР использовали специфические олигонуклеотидные праймеры (последовательность доступна по запросу). Выравнивание и сравнение данных проведено в соответствии с транскриптом NM_005138.

Для проведения ретроспективного ДНК-скрининга 202 пациентов на мутацию p.E140K была разработана ПЦР-ПДРФ тест-система, включающая модифицированные праймеры. Для ПЦР использовали праймеры: прямой модифицированный 5'-CACTGCCCTGACATCTGCCACAC-3' и обратный 5'-GTTTAATGATGGGGCCCAGA-3'. Целевой ПЦР-фрагмент (438 п.н.) обрабатывали эндонуклеазой рестрикции Bst2BI (SybEnzyme®) в условиях, рекомендованных производителем. Визуализацию результатов проводили в 8% ПААГ (рис. 1). В случае мутации p.E140K образуется сайт рестрикции для фермента Bst2BI, и в результате ферментативного расщепления образуются два фрагмента: 21 и 417 п.н.

Результаты и обсуждение

С целью повышения эффективности диагностики митохондриальных заболеваний в лаборатории НБО применяется таргетное секвенирование 62 ядерных митохондриальных генов с использованием технологии секвенирования следующего поколения (NGS). В ходе исследования у двух пациентов была выявлена мутация c.418G>A (p.E140K) в гомозиготном состоянии.

Для определения вклада данной мутации в развитие митохондриальных заболеваний проведено исследование 202 образцов ДНК пациентов, направленных в лабораторию с подозрением на митохондриальную энцефалопатию. В результате исследования выявлены еще 3 пациента с аналогичным молекулярным дефектом.

Клинические особенности

Клинические данные пяти диагностированных пациентов представлены в таблице. Они соответствуют описанным в литературе случаям мутаций в гене *SCO2*.

Все пациенты родились в срок от нормально протекающей беременности с высокими оценками по шкале Апгар. Четыре пациента родились с хорошими ростовыми показателями, у пятого пациента была зафиксирована низкая масса при рождении. У всех пациентов первые признаки заболевания проявились на первом полугодии жизни (2–6 мес.). У них были отмечены симптомы, указывающие на митохондриальную природу заболевания: выраженная мышечная гипотония (синдром «вялого ребенка»), плохая прибавка в массе тела с последующим развитием гипотрофии 2–3 степени, задержка психомоторного развития с быстрой утратой приоб-

ретенных навыков с формированием спастического тетрапареза и бульбарного синдрома на фоне умеренного или выраженного лактат-ацидоза, компенсирующегося на короткие периоды во время терапии.

Несмотря на прогрессирующий характер поражения центральной нервной системы у всех выявленных нами

пациентов, неврологические симптомы имели некоторые различия.

Характерный СМА фенотип с фибрилляциями мышц языка, отсутствием сухожильных рефлексов и выраженной гипотонией был описан у трех пациентов. У двух пациентов отмечались опистотонус и спастиче-

Таблица

Клинические признаки мутаций в гене *SCO2*

Пациент	Возраст начала заболевания	Гипотрофия	Неинфекционный фебрильный синдром	Респираторные нарушения		Неврологические нарушения	СМА-подобные нарушения	Кардиомиопатия	МРТ	Лактатацидоз
				Стридор	Дыхательная недостаточность, проведение ИВЛ					
1	2 мес.	+	+	+	+	Тетрапарез, мышечная гипотония, бульбарный синдром, двусторонний птоз, расходящееся косоглазие, офтальмопарез	Отсутствие сухожильных рефлексов	—	Контрастнегативные очаги повышения МР сигнала на T2 ВИ и в режиме FLAIR, в подкорковых ядрах, стволе мозга, лейкопатия, атрофические изменения вещества головного мозга, вторичная вентрикуломегалия	++++
2	2 мес.	—	+	+	+	Тетрапарез, мышечная гипотония, бульбарный синдром, апноэ, расходящееся косоглазие, атрофия зрительных нервов	Снижение сухожильных рефлексов, отсутствие ахилловых рефлексов, фасцикуляции мышц языка	—	Атрофические изменения вещества головного мозга, вторичная вентрикуломегалия	+++
3	6 мес.	+	+	Шумное дыхание	+	Мышечная гипотония, бульбарный синдром, дистонические атаки, расходящееся косоглазие, судорожный синдром	Отсутствие сухожильных рефлексов	—	Микрокальцинаты в области базальных ганглиев, атрофические изменения вещества головного мозга, вторичная вентрикуломегалия	+
4	6 мес.	+	+	+	+	Мышечная гипотония, бульбарный синдром, АЗН, дистонические атаки. Движение глазных яблок не координировано.	Снижение сухожильных рефлексов	+	Атрофические изменения вещества головного мозга, вторичная вентрикуломегалия, участки снижения плотности вещества головного мозга перивентрикулярно	+
5	3 мес.	+	+	+	+	Тетрапарез, мышечная гипотония, дистонические атаки, феномен орального автоматизма, псевдобульбарный синдром, горизонтальный нистагм, расходящееся косоглазие, двусторонний птоз.	Отсутствуют	—	Атрофические изменения вещества головного мозга, вторичная вентрикуломегалия, симметричное поражение базальных ядер и бледного шара, перивентрикулярная лейкомаляция	++

Примечание. Средний возраст летального исхода у всех пациентов составил 15 месяцев.

ский тетрапарез. У одного из этих двух пациентов наблюдалась экстрапирамидная симптоматика в виде феномена орального автоматизма, дистонических атак без проявлений арефлексии. У всех пациентов отмечались разнообразные глазодвигательные нарушения: страбизм, чаще в виде расходящегося косоглазия, офтальмопарез, нистагм. Двусторонний птоз, как один из первых симптомов, описан у 2 пациентов.

Атрофия зрительных нервов выявлена у двух наших пациентов (2 в возрасте 8 мес., 4 — в 11 мес.), что ранее в литературе у пациентов с мутациями в гене *SCO2* не описано.

Диагноз «врожденный стридор» был поставлен 4 пациентам из нашей выборки. Стридорозное дыхание, описанное в литературе у 56% пациентов, является типичным признаком митохондриальной патологии, связанной с мутациями в гене *SCO2* [13]. Однозначная причина этого симптома не установлена. Вердик в своей работе [19] предположил, что причиной являются изменения в стволе головного мозга, затрагивающие блуждающий нерв и приводящие к нарушению иннервации гортани [15, 20].

Практически во всех случаях ухудшение общего состояния пациентов было связано с появлением эпизодов апноэ с последующим развитием нарастающей дыхательной недостаточности. В среднем уже через 1,5 месяца после ухудшения респираторной функции все пациенты были переведены на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Возможно, дыхательная недостаточность обусловлена развитием гипотрофии мышц, в частности, межреберных мышц, участвующих в акте дыхания и/или поражением ствола головного мозга.

Гипертрофическая кардиомиопатия отмечена у пациента 4 в возрасте 1 года, что подтверждает данные о поздней манифестации кардиомиопатии в группе пациентов с гомозиготной мутацией p.E140K [21]. Во многих случаях дыхательная недостаточность, требующая проведения ИВЛ, всегда предшествует развитию карди-

омиопатии [13]. Следует отметить также, что фенотип фатальной кардиомиопатии не так часто встречается в группе пациентов с мутациями в гене *SCO2*, как принято считать. Только 35% пациентов из группы с гомозиготной мутацией c.418G>A (p.E140K) имеют кардиологические нарушения, вероятнее всего, развивающиеся на фоне дыхательной недостаточности, причем на поздних стадиях болезни [22].

У пациента 3 был выявлен микоз, что может свидетельствовать о вторичных иммунных нарушениях.

Также следует отметить наличие у всех выявленных больных фебрильного синдрома, не связанного с инфекционными факторами и характеризующегося постоянным или эпизодическим повышением температуры тела от субфебрильных до фебрильных значений. Интересно, что фебрильный синдром был описан как отдельный фенотипический признак для 10 больных с подтвержденной мутацией в гене *SCO2* [13]. Таким образом, наши исследования позволяют подтвердить облигатный характер фебрильного синдрома у пациентов с мутациями в гене *SCO2*. Возможно, это связано с тесным внутриклеточным взаимодействием белков *SCO2* и p53. Все больше исследований указывают на значительную роль p53/SCO2 в процессе переключения с гликолиза на аэробное дыхание в клетке [16–18].

При проведении визуальных методов исследования головного мозга у двух пациентов (1 и 5) на МРТ были выявлены симметричные зоны повышения МР сигнала на T2 ВИ и в режиме FLAIR в подкорковых ядрах, что характерно для синдрома Ли (рис. 1). В литературе Ли-подобные изменения на МРТ головного мозга описаны примерно у 40% пациентов. Однако стоит отметить, что в некоторых случаях МРТ бывает неинформативна даже на поздних стадиях заболевания [21]. Схожесть симптомов пациентов с гомозиготной мутацией c.418G>A в гене *SCO2* и пациентов с гомозиготной мутацией c.845_846delCT в гене *SURF1* описана польскими исследователями [13]. Но возраст манифестации заболевания при мутациях в гене *SCO2* более ранний, чем средний возраст манифестации у пациентов с мутациями в гене *SURF1*. У всех исследуемых пациентов отмечалась атрофия головного мозга (рис. 2), еще у одного — снижение плотности белого вещества головного мозга.

Лабораторные исследования выявили значительное повышение лактата в крови у 3-х пациентов (>5 ммоль/л), а также изменения в спектре органических кислот мочи (повышение 2-оксоглутарата и других метаболитов цикла Кребса). Подобные нарушения в спектре органических кислот характерны примерно для половины пациентов с мутациями в гене *SCO2*, но выявляются и при других митохондриальных болезнях и не являются высокоспецифичными. Нормальная концентрация лактата в плазме (<2,2 ммоль/л) обычно является в короткие периоды компенсации либо при более легких генотипах *SCO2* [13].

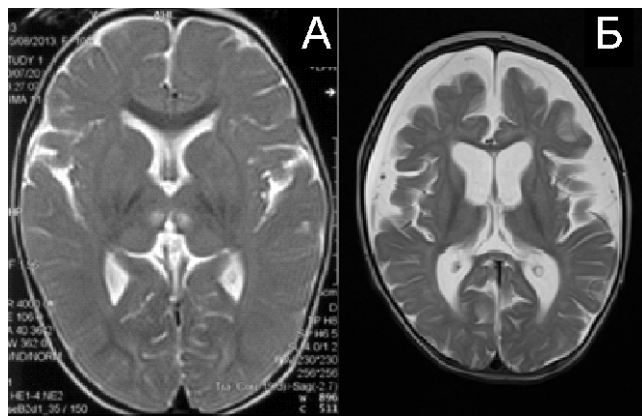


Рис. 2. Особенности МРТ головного мозга пациентов с мутацией p.E140K в гене *SCO2*.

А — симметричные двусторонние очаги поражения базальных ганглиев; Б — атрофия лобных и височных долей коры головного мозга.

Молекулярно-генетические данные

В международной базе данных по мутациям человека (HGMD) в гене *SCO2* описано 20 миссенс-/нонсенс-замен, 4 небольшие и 2 крупные делеции, 3 небольшие инсерции. Для 11 мутаций были проведены функциональные исследования *in silico*, подтверждающие их патогенность [23].

Был проведен функциональный анализ мутации с.418G>A (p.E140K) [10] и показана её патогенность, что обусловлено расположением высококонсервативного и отрицательно заряженного глутамата рядом с медь-связывающим участком белковой цепи CXXXX и заменой его на положительно заряженный лизин в положении 140 [9]. Эта аминокислотная замена приводит к разрыву связи между глутаматом140 и лизином143, что нарушает стабильность белка, а также его способность связывать медь.

Замена с.418G>A (p.E140K) является одной из самых частых мутаций в гене *SCO2*. У всех выявленных нами пациентов данная мутация обнаружена в гомозиготном состоянии.

Заключение

На основе проведенного исследования можно сделать вывод, что мутация p.E140K в гене *SCO2* является второй по частоте после мутаций в гене *SURF1* причиной митохондриальной энцефаломиопатии, манифестирующей в инфантильном периоде.

Клиническая картина этих пациентов характеризуется прогрессирующей задержкой психомоторного развития, выраженной задержкой в прибавке массы тела с развитием гипотрофии тяжелой степени, респираторными нарушениями в виде врожденного стридора, апноэ, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, требующей аппаратной поддержки, неинфекционным фебрильным синдромом. Повышение уровня лактата у пациентов в сочетании с вышеперечисленными клиническими особенностями помогает сформировать группу больных для проведения таргетного секвенирования. Учитывая наличие у пациентов СМА-подобного фенотипа, необходимо проводить дифференциальный диагноз в случаях, когда мутации в гене *SMN* не были выявлены.

Анализ клинических и лабораторных данных и возраст дебюта заболевания у всех описанных нами пациентов позволяет трактовать эти случаи как клинический вариант, который, в соответствии с проведенными ранее исследованиями, можно отнести ко второй группе [13]. Вероятнее всего, следует говорить об инфантильной форме заболевания у пациентов с данным генотипом.

Целесообразно включение данной мутации в рутинную ДНК-диагностику при подозрении на митохондриальные младенческие энцефаломиопатии.

Список литературы

- Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of mitochondrial disorders-past, present and future. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Bioenergetics*. 2004;1659(2-3):115-120. doi:10.1016/j.bbabo.2004.09.005.
- Lake NJ, Compton AG, Rahman S, Thorburn DR. Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol*. 2015;79(2):190-203. doi:10.1002/ana.24551.
- Valente L, Tiranti V, Marsano RM, et al. Infantile Encephalopathy and Defective Mitochondrial DNA Translation in Patients with Mutations of Mitochondrial Elongation Factors EFG1 and EFTu. *The American Journal of Human Genetics*. 2007;80(1):44-58. doi:10.1086/510559.
- Diodato D, Melchionda L, Haack TB, et al. VARS2 and TARS2 Mutations in Patients with Mitochondrial Encephalomyopathies. *Hum Mutat*. 2014;35(8):983-989. doi:10.1002/humu.22590.
- Smits P, Antonicka H, van Hasselt PM, et al. Mutation in subdomain G' of mitochondrial elongation factor G1 is associated with combined OXPHOS deficiency in fibroblasts but not in muscle. *European Journal of Human Genetics*. 2010;19(3):275-279. doi:10.1038/ejhg.2010.208.
- Elo JM, Yadavalli SS, Euro L, et al. Mitochondrial phenylalanyl-tRNA synthetase mutations underlie fatal infantile Alpers encephalopathy. *Human Molecular Genetics*. 2012;21(20):4521-4529. doi:10.1093/hmg/ddc294.
- Shoubridge EA. Cytochrome c oxidase deficiency. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2001;106(1):46-52. doi:10.1002/ajmg.1378.
- Vondrackova A, Vesela K, Hansikova H, et al. High-resolution melting analysis of 15 genes in 60 patients with cytochrome-c oxidase deficiency. *J Hum Genet*. 2012;57(7):442-448. doi:10.1038/jhg.2012.49.
- Papadopoulou LC, Sue CM, Davidson MM, Tanji K. Fatal infantile cardioencephalomyopathy with COX deficiency and mutations in *SCO2*, a COX assembly gene. *Nature*. 1999. doi:10.1038/15513.
- Banci L, Bertini I, Ciofi-Baffoni S, et al. A Structural Characterization of Human *SCO2*. *Structure*. 2007;15(9):1132-1140. doi:10.1016/j.str.2007.07.011.
- Williams JC, Sue C, Banting GS, et al. Crystal Structure of Human *SCO1*: implications for redox signaling by a mitochondrial cytochrome c oxidase «assembly» protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(15):15202-15211. doi:10.1074/jbc.M410705200.
- Leary SC, Cobine PA, Kaufman BA, et al. The Human Cytochrome c Oxidase Assembly Factors *SCO1* and *SCO2* Have Regulatory Roles in the Maintenance of Cellular Copper Homeostasis. *Cell Metabolism*. 2007;5(1):9-20. doi:10.1016/j.cmet.2006.12.001.
- Pronicka E, Piekutowska-Abramczuk D, Szymanska-Debinska T, et al. The natural history of *SCO2* deficiency in 36 Polish children confirmed the genotype-phenotype correlation. *MITOCH*. 2013;13(6):810-816. doi:10.1016/j.mito.2013.05.007.
- Salviati L. Cytochrome c oxidase deficiency due to a novel *SCO2* mutation mimics Werdnig-Hoffmann disease. *Arch Neurol*. 2002;59(5):862-865. doi:10.1001/archneur.59.5.862.
- Pronicki M, Kowalski P, Piekutowska-Abramczuk D, et al. A homozygous mutation in the *SCO2* gene causes a spinal muscular atrophy like presentation with stridor and respiratory insufficiency. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2010;14(3):253-260. doi:10.1016/j.ejpn.2009.09.008.
- Mauro C, Leow SC, Anso E, et al. NF- κ B controls energy homeostasis and metabolic adaptation by upregulating mitochondrial respiration. *Nature Cell Biology*. 2011;13(10):1272-1279. doi:10.1038/ncb2324.

17. Matoba S, Kang J-G, Patino WD, et al. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science*. 2006;312(5780):1650-1653. doi:10.1126/science.1126863.
18. Hallenborg P, Foøyre E, Liaset B, et al. p53 regulates expression of uncoupling protein 1 through binding and repression of PPAR γ coactivator 1 α . *Am J Physiol Endocrinol Metab*. November 2015;ajpendo.00119.2015-13. doi:10.1152/ajpendo.00119.2015.
19. Verdijk RM, de Krijger R, Schoonderwoerd K, et al. Phenotypic consequences of a novel SCO2 gene mutation. *Am J Med Genet*. 2008;146A(21):2822-2827. doi:10.1002/ajmg.a.32523.
20. Sperl W, Geiger R, Lehnert W, Rhead W. Stridor as the major presenting symptom in riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *European Journal of Pediatrics*. 1997;156(10):800-802. doi:10.1007/s004310050717.
21. Szymanska-Debinska T, Karkucinska-Wieckowska A, Piekutowska-Abramczuk D, et al. Leigh disease due to SCO2 mutations revealed at extended autopsy. *J Clin Pathol*. 2015;68(5):397-399. doi:10.1136/jclinpath-2014-202606.
22. Vesela K, Hansikova H, Tesarova M, et al. Clinical, biochemical and molecular analyses of six patients with isolated cytochrome c oxidase deficiency due to mutations in the SCO2 gene. *Acta Paediatrica*. 2004;93(10):1312-1317. doi:10.1080/08035250410008761.
23. Chadha R, Shah R, Mani S. Analysis of reported SCO2 gene mutations affecting cytochrome c oxidase activity in various diseases. *Bioinformation*. 2014;10(6):329-333. doi:10.6026/97320630010329.