

**THE ROLE OF MITOCHONDRIAL BACKGROUND IN THE
EXPRESSION OF LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY
(LHON)**

YUTTHANA JOYJINDA

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (BIOCHEMISTRY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2007

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

บทบาททางพันธุกรรมในไมโทคอนเดรียที่ส่งผลต่อการแสดงออกของโรค **LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY (LHON)** [THE ROLE OF MITOCHONDRIAL BACKGROUND IN THE EXPRESSION OF LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY (LHON)]

ยุทธนา จ้อยจินดา 4737760 SIBC/M

วท.ม. (ชีวเคมี)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : พัชรีย์ เลิศฤทธิ, พ.บ., Ph.D. (Biochemistry), วมิชา ชื่นกองแก้ว, พ.บ.

บทคัดย่อ

Leber hereditary optic neuropathy (LHON) เป็นโรคความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนไมโทคอนเดรียทำให้ผู้ป่วยมีการสูญเสียการมองเห็นอย่างฉับพลันอันเนื่องมาจากการเสื่อมสภาพของปมประสาทตาซึ่งจะนำไปสู่อาการฝ่อของเส้นประสาทตาในที่สุด ส่วนมากผู้ป่วยมักจะแสดงอาการในระยะวัยรุ่นและมักพบในเพศชายมากกว่า 95% ของโรคนี้มีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ของยีนในไมโทคอนเดรียที่ตำแหน่ง G3460A, G11778A หรือ T14484C ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง ซึ่งการกลายพันธุ์ทั้งสามตำแหน่งนี้ตั้งอยู่บนยีน ND ซึ่งถอดรหัสให้โปรตีนหน่วยย่อยของเอนไซม์คอมเพล็กซ์ที่ 1 ในขบวนการ OXPHOS แต่ที่น่าสังเกตคือบุคคลที่มีการกลายพันธุ์ของยีนในไมโทคอนเดรียเหล่านั้นบางคนไม่ปรากฏอาการของโรค แสดงให้เห็นว่าโรค LHON นั้นมีการแสดงออกแบบไม่สมบูรณ์ นั่นหมายถึงปัจจัยอื่นๆ เช่น พันธุกรรมในไมโทคอนเดรีย, พันธุกรรมในนิวเคลียสหรือปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมมีผลต่อการแสดงออกของโรค ในการค้นหา SNPs ในสารพันธุกรรมของไมโทคอนเดรียที่อาจจะส่งเสริมการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง G11778A ในการแสดงออกของโรค ลำดับเบสทั้งหมดของสารพันธุกรรมในไมโทคอนเดรียของผู้ป่วย 43 ครอบครัว ถูกเปรียบเทียบกับคนปกติ 50 ครอบครัว จากการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีการกลายพันธุ์ทั้งหมด 24 ตำแหน่งที่ถูกพบเฉพาะในผู้ป่วยและไม่เคยพบว่ามีรายงานมาก่อน จาก 24 ตำแหน่งนี้พบว่ามี 6 ตำแหน่ง (A862G ใน 12s rRNA, G14721A ใน tRNA^{Glu}, A3995G: N203S ใน ND ยีน, T8978C: T196A ใน ATPase 6 ยีน, C9175A: L217M ใน ATPase 6 และ T14457C: M73V ใน ND6 ยีน) ที่เบสใน RNA และกรดอะมิโนในสายโปรตีนค่อนข้างที่จะเหมือนกับในกลุ่มสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและกลุ่มที่ไม่ใช่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ในการค้นหา SNPs ที่ช่วยส่งเสริมการแสดงออกของโรคตัวอื่นๆ จากสารพันธุกรรมในไมโทคอนเดรียพบว่ามี 3 ตำแหน่ง (G2361A ใน 12s rRNA, T15908C ใน tRNA^{Thr} and C8707T: H61Y ใน ATPase 6 ยีน) ที่เบสใน RNA และกรดอะมิโนในสายโปรตีนไม่มีการเปลี่ยนแปลงไปเมื่อเปรียบเทียบกับสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม 61 สาย พันธุ์ในการศึกษาแบบแผนของยีนในไมโทคอนเดรียโดยใช้ลำดับเบสทั้งหมดในไมโทคอนเดรียพบว่ามีทั้งหมด 5 แบบแผน (B, B*, M, F and C) ที่ถูกพบในการศึกษาในครั้งนี้และไม่พบว่ามีแบบแผนของยีนในไมโทคอนเดรียใดที่แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มคนปกติยกเว้นสำหรับแบบแผน B* และ F ที่แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มคนปกติ

**THE ROLE OF MITOCHONDRIAL BACKGROUND IN THE EXPRESSION OF
LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY (LHON)**

YUTTHANA JOYJINDA 4737760 SIBC/M

M.Sc. (BIOCHEMISTRY)

THESIS ADVISORS: PATCHAREE LERTRIT, M.D., Ph.D., (BIOCHEMISTRY),
WANICHA CHUENKONGKAEW, M.D.**ABSTRACT**

Leber hereditary optic neuropathy (LHON) is a mitochondrial genetic disease characterized by acute or subacute bilateral painless loss of central vision caused by retinal ganglion cell degeneration leading to optic nerve atrophy, predominant in young males. Over 95% of LHON cases are primarily the result of one of three mitochondrial DNA (mtDNA) point mutations, G3460A, G11778A and T14484C, which affect ND genes coding for subunits of complex I of oxidative phosphorylation (OXPHOS). An intriguing feature of LHON is that some individuals who harbour a pathogenic mtDNA mutation may not develop the optic neuropathy. This marked incomplete penetrance implies that additional modifier factors such as mitochondrial genetic background, nuclear genetic background and/or environmental factors must influence the phenotypic expression of LHON. In order to search for the candidate SNPs in the mitochondrial background that might influence the expression of LHON-associated G11778A mutation, the whole mitochondrial genome sequences of 43 LHON patients were compared with 50 normal controls. Twenty four variants were found solely in LHON patients and have not been reported in the public domain. Of these 24 novel variants, 6 variants in coding regions (A862G in 12s rRNA, G14721A in tRNA^{Glu}, A3995G: N203S in ND gene, T8978C: T196A in ATPase 6, C9175A: L217M in ATPase 6 and T14457C: M73V in ND6) showed high nucleotide conservation in RNA and amino acid conservation among mammalian and non mammalian species, respectively. The other 3 polymorphisms in the whole mitochondrial genome (G2361A in 12s rRNA, T15908C in tRNA^{Thr} and C8707T: H61Y in ATPase 6) also showed high nucleotide conservation in RNA and amino acid conservation among 61 mammalian species, respectively. Five mitochondrial haplogroups (B, B*, M, F and C) were identified in this study. No statistically significant difference in mtDNA haplogroups was found between LHON patients and normal controls except for haplogroup B* and F which showed statistically significant difference ($p < 0.05$) between two group.

KEY WORDS: LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY/
MITOCHONDRIAL BACKGROUND/
MODIFIER POLYMORPHISMS/
MITOCHONDRIAL HAPLOGROUP

173 pp.