

线粒体 DNA 突变和疾病的关系研究进展

于君, 高政南, 杨泽

【摘要】 线粒体是细胞能量生成的场所, 人类线粒体 DNA (mDNA) 上有 37 个编码基因, 其中有 13 个蛋白质基因, 2 个 rRNA 基因和 22 个 tRNA 基因。mDNA 突变是引起多因素疾病和部分遗传疾病的重要原因之一, 本文就线粒体基因组学、mDNA 疾病模型, mDNA 疾病的临床特征以及 mDNA 疾病的防治进展进行综述。

【关键词】 DNA, 线粒体; 突变; 疾病

【中图分类号】 R 34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007 - 9572 (2008) 12 - 2273 - 04

Advance in Research of Mitochondrial DNA Mutations in Human Diseases ○ YU Jun, GAO Zheng - nan, YANG Ze
Department of Endocrinology, the First Hospital of Jinzhou District, Dalian 116100, China

【Abstract】 Mitochondria is the production site of energy in cells. Mitochondrial DNA (mDNA) encodes 37 genes including 13 protein genes participating in the respiratory chain of mitochondria, 2 for rRNA, and 22 for tRNA. It has been known that one of important causes of some inherent diseases and multifactor diseases might be related to the mutations of mitochondrial DNA. This review introduces not only mitochondrial genomics, mDNA disease models, the clinical features of mDNA diseases, but also the research progress in therapy and prevention of mDNA diseases.

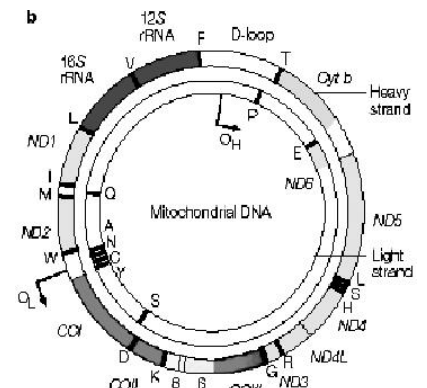
【Key word】 DNA, mitochondrial; Mutation; Disease

线粒体是真核细胞重要的细胞器, 参与能量代谢、细胞凋亡、维持细胞内钙铁离子平衡及其他生命活动的信号传导。早在 1963 年, Nass 等人就发现在线粒体内有遗传物质 DNA。1981 年, Anderson 等发表了人类线粒体 DNA (mDNA) 全序列。1988 年, Holt 和 Wallace 分别在线粒体脑病和 Leber's 遗传性视神经病 (LHON) 患者的细胞中发现了 mDNA 突变, 从此开辟了研究 mDNA 突变与人类疾病的新领域。随着对 mDNA 研究的深入, 人们对 mDNA 的突变和人类疾病的相关性日益重视。芬兰的研究显示人群单个点突变 (3243A → G) 的概率为 1/6 000, 然而, 英国的研究资料表明 mDNA 疾病的患病率或易患率为 1/3 500^[1-2]。动物模型和人类研究证据均证明 mDNA 突变是引起人类多因素疾病、

部分遗传性疾病及衰老的重要原因之一。

1 线粒体基因遗传学和疾病模型

1.1 mDNA 的结构 线粒体存在于所有真核细胞内, 是细胞 ATP 氧化磷酸化 (OXPHOS) 的主要场所, 参与呼吸链的电子转移和 ATP 合酶的形成, 受核 DNA (nDNA) 和 mDNA 双重遗传调控。人类的 mDNA 全长为 16 596 bp, 为非常紧凑的环状双链 DNA, 外环为重链 (H), 内环为轻链 (L), 除有 1 个与 DNA 复制起始有关的 87 bp 的 D 环 (又称 D-Loop) 外, 其他基因均无内含子。人类 mDNA 上有 37 个编码基因, 其中有 13 个蛋白质基因, 包括 1 个细胞色素 b 基因, 2 个 ATP 酶复合体基因, 3 个细胞色素 C 氧化酶 (CO I ~ CO III) 亚单位基因及 7 个呼吸链还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 脱氢酶亚单位的基因。另外, 在 D 环后还有 2 个 rRNA (12S rRNA、16S rRNA) 和 22 个相间排列的 tRNA 基因。除 ATP 合酶与 CO III 这两个编码基因外, 其他的编码基因都由相邻的 rRNA 基因间隔开 (见图 1)。由于 rRNA 基因与 tRNA 基因及其他蛋白编码基因都以交错方式排列, 因此 rRNA 基因就作为核酸酶切割的识别信号。



注: ND1 ~ ND6, ND4L 为 NADH 脱氢酶基因编码, CO I ~ CO III 为细胞色素 C 氧化酶基因编码, Cyt b 为细胞色素 b 基因编码

图 1 mDNA 结构模式图

Figure 1 The diagram of the mDNA structure

1.2 mDNA 的复制、转录和翻译 人、鼠和鸟类组织细胞中, 传统的复制机制是 L 链与 H 链并列复制。现认为 mDNA 复制时出现链置换, 其复制过程中两条 DNA 链在不同的时间开始, 一条先导, 另一条随后。首先进行 H 链的合成, 在复制起点处以 L 链为模板, 合成 1 条 RNA 引物, 然后由 DNA 聚合酶催化合成 1 个 500 ~ 600 bp 的 H 链片段。该片段与 L 链以氢键结合, 并将亲代的 H 链置

基金项目: 国家自然科学基金 (30471926, 30671110); 国家重点基础研究发展规划 (973 计划) 项目 (2006CB503901)

作者单位: 116100 辽宁省大连市金州区第一人民医院内分泌科 (于君); 大连市中心医院内分泌科 (高政南); 卫生部北京医院, 卫生部老年医学研究所 (杨泽)

通讯作者: 于君, 116100 辽宁省大连市金州区第一人民医院内分泌科; E-mail: dmermaid@gmail.com.cn

换出来，产生 1 种 D 环复制的中间物。新的 H 链片段在核酸拓扑异构酶和螺旋酶的作用下继续完成复制。L 链的合成则以被置换下来的亲代 H 链为模板，在距 H 链合成起点 60% 基因组的位置开始合成 L 链 DNA，合成过程也需要 RNA 引物^[3-6]。最近，D 环起始复制区和这两种复制模式一同成为争论的焦点。

人类 mDNA 在两条链同时发生转录，线粒体 RNA 聚合酶 (POLRMT) 需与线粒体转录因子 A (TFAM)、线粒体转录因子 B1 (TFB1M) 或 B2 (TFB2M) 共同作用。每个 mDNA 分子只有 1 个位于 D 环区的启动子，转录开始于 rRNA 基因的前端，按顺时针方向围绕整个 DNA 连续转录，在 rRNA 基因的两端把各基因转录产物切开，最后终止于 D 环。除 ATP 合酶 6 亚基和 CO 基因外，所有转录的产物均被剪切为单顺反子，再进一步加工为成熟的 mRNA。

13 种 mDNA 编码的 ATP 氧化磷酸化蛋白的 mRNA 在线粒体核糖体被翻译。由于线粒体基因的排列极为紧凑，除 D 控制区外都是基因编码区。因此，线粒体基因组的解码可以由数量很少的 rRNA 系统完成，其基因编码也不同于 mDNA 的方式，启动子和终止子采用极为压缩的方式进行连接，有时甚至重叠好几个碱基。线粒体 rRNA 或 rRNA 突变可使线粒体翻译中断^[7]。

1.3 同型异源性和异质性 同型异源性是指所有的线粒体基因组拷贝是完全相同的。异质性是指有两个或更多的线粒体基因型，即细胞内同时存在野生型和突变型组成的 mDNA。当考虑 mRNA 突变性疾病时，突变影响线粒体基因组所有的拷贝，称同质的突变，反之仅影响基因组的一些拷贝，称异质的突变。出现异质性的时，疾病的临床表现与阈值水平密切相关。

1.4 mDNA 的遗传特性 线粒体基因组遗传具有 3 种基本特性：(1) mDNA 的标准遗传模式是严格的母系遗传。哺乳动物精子细胞 mDNA 拷贝数非常低，而卵细胞内的拷贝数极高 (> 10⁵)；受精过程中精子仅以头部与卵子融合，而精子的线粒体集中于尾部，所以子代细胞内线粒体基因主要来源于母亲，由精子提供的 mDNA 不足 0.1%。(2) mDNA 突变时，异质型细胞在有丝分裂和减数分裂过程

中，正常和突变的 mDNA 随机分配到子代细胞中，这样经多次分裂后可产生野生型、突变同质型和突变异质型细胞，这种分离现象称为随机分离。(3) 多态现象在 mDNA 中较为普遍。多态性常集中于 D 环区，而其他基因编码区即使在不同的种属也是高度保守的。

1.5 mDNA 疾病模型 许多研究是通过转线粒体胞质杂交方法，研究特异性 mDNA 突变细胞效应和生化特性。在去除正常人细胞的 mDNA (0 细胞) 植入患者的突变线粒体。这一体系可检测异质 mDNA 突变的不同水平的生理功能。另外，也能为寻求某些线粒体突变的原因和致病 mDNA 突变对细胞核的影响提供帮助。这一方法用于试验性基因治疗，最近，用于验证人细胞异源重组^[8]。

异质鼠首先由摘除其他单倍型而只有一个 mDNA 突变单倍型的受精卵产生。在此基础上进一步制造出氯霉素抵抗嵌合鼠，这种鼠可以把 mDNA 突变传递给后代并展现线粒体功能异常的特征^[9-10]。用携带体高水平细胞重组 mDNA 胞质融入胚胎细胞的方法，Inoue 等^[11]培育出能传递致病性 mDNA 缺失或突变的鼠模型。该模型鼠出现**肌肉和心血管功能障碍、肾衰竭合并乳酸酸中毒、贫血和环氧化酶缺乏**。人 mDNA 重组突变很少导致**肾脏疾病**，这个实验显示种属特异症状和体征。

利用 Cre - LoxP 重组系统，Larsson 等^[12]在所选择的鼠组织中分离出 Tfam 基因，鼠模型为研究特异性临床特征和 mDNA 疾病的相关性提供重要线索。例如，在出生后的模型小鼠海马回和大脑皮质破坏 Tfam，其发育呈迟发性、退行性变，并逐渐破坏皮质细胞直到小鼠癫痫发作。这一研究表明，应激和神经紊乱可导致急性能量危机，有效控制 mDNA 疾病患者的癫痫发作的关键在于解决这一急性能量危机。

2 mDNA 疾病的临床特征

线粒体是真核细胞重要的细胞器，因此，mDNA 疾病影响许多组织，出现许多的临床特征。了解 mDNA 疾病的临床特征有利于做出正确的诊断，成人及儿童 mDNA 疾病的临床表现见表 1、2。根据临床特征，可将 mDNA 疾病分为 3 组：**典型综合征、可能与 mDNA 紧密关联的**

综合征及与常见病相关的表型。

2.1 典型综合征 1988 年，Keams - Sayre 综合征 (KSS)^[13]和 Leber s 遗传性视神经病 (LHON)^[14]被首次报道。在 KSS 患者肌肉活组织中检测到单一大片断 mDNA 缺失，导致肌肉线粒体超微结构和细胞化学异常。LHON 具有严格的母系遗传特性，现已明确是编码 NADH 脱氢酶复合物 相关基因家族 ND 的点突变^[15]。目前已明确了几个与疾病关联的线粒体基因组的突变基因 (见表 3)。

2.2 可能与 mDNA 紧密关联的综合征 **这类疾病包括渐进性眼肌麻痹、Pearson 综合征、Leigh 综合征、运动诱导的肌肉疼痛、疲劳、横纹肌溶解症和氨基糖苷类药物诱导的耳聋**。虽然对 mDNA 相关疾病的认识不断增加，但是确定特异性的致病性突变仍很困难，mDNA 突变是最有可能的病因^[15]。

2.3 与常见病相关的表型 mDNA 突变的患者很少有典型的临床表现，mDNA 突变与许多常见病相关。mDNA 突变与糖尿病相关，例如：mDNA ND1 基因 3316G A、3394T C、3426A G、D 环区 16189T C 以及 ND4 基因 12026A G 与 2 型糖尿病相关^[16]。但糖尿病患者中 mDNA 突变的比例 < 5%^[17]，从 mDNA 突变患者的一系列临床特征来看，很难确定哪些患者存在 mDNA 突变。最近有学者报道，家系成员的同质线粒体 rRNA 突变与以高血压、低血镁和高胆固醇血症为特征的代谢综合征之间有明确的关联^[18]。流行病学调查显示，特异性疾病表型的 mDNA 突变发生率很小^[19-20]。

表 1 成人 mDNA 疾病的临床表现

Table 1 The clinical manifestation of mDNA diseases in adults

脏器与系统	临床表现
神经学	偏头痛、脑卒中、癫痫、痴呆、肌病、周围神经病变、复视、共济失调、言语失调、神经性耳聋
胃与肠	便秘、肠应激、吞咽困难
心脏	心力衰竭、传导阻滞、心肌病
呼吸	呼吸衰竭、夜间通气不足、复发性肺炎
内分泌	糖尿病、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、卵巢功能失调
眼科	视神经萎缩、眼肌麻痹、上眼睑下垂

表 2 儿童 mDNA 疾病的临床表现

Table 2 The clinical manifestation of mDNA diseases in pediatrics

脏器与系统	临床表现
神经学	癫痫、肌病、精神运动性阻滞、共济失调、痉挛状态、神经性耳聋
胃肠	呕吐、发育停滞、吞咽困难
心脏	肥厚性心肌病、心律失常
呼吸	通气不足、呼吸暂停
血液学	贫血、各类血细胞减少
肾脏	肾小管缺陷
肝脏	肝衰竭
内分泌	糖尿病、肾上腺功能障碍
眼科	视神经萎缩

3 mDNA 疾病的防治

3.1 mDNA 疾病的治疗 线粒体自由代谢失调导致线粒体的氧化损伤, 出现线粒体功能紊乱^[21]。到目前为止, 线粒体疾病尚缺乏有效的治疗措施, 用于研究基因治疗的动物模型发展缓慢是阻碍其进展的主要原因。但近年的研究成果有可能成为行之有效的治疗手段, 现介绍几种治疗方法。

3.1.1 由于缺乏锻炼导致线粒体活性降低, 故运动能减少 mDNA 突变, 相对增加野生型 mDNA 比例, 提高线粒体酶的功能^[22-23]。

3.1.2 错位表达是指线粒体基因重新编码并允许在其靶位置的不同细胞器表达, 表达产物被运送到靶细胞器, 发挥其生理功能。在含有同质的线粒体 ATPase 6 亚单位 8993T G 突变, 可引起神经功能减退、共济失调和色素性视网膜炎综合征。用这种方法, 线粒体胞质融合细胞中错位表达三磷酸苷腺酶 6 蛋白, 发挥线粒体 ATPase 6 亚单位的生理功能^[24]。用相似的方法治疗 NADH 脱氢酶亚单位 4 (ND4) 基因 1178G A 突变引起的 LHON^[25]。

3.1.3 弥补线粒体 mRNA 突变是近年来治疗 mDNA 疾病的方法之一。8344A G TRNK mRNA 基因突变可引起肌阵挛型癫痫和纤维组织溃烂, 在携带这种突变的人成纤维细胞中输入 RNALys 氨基酸残基, 可参与线粒体翻译, 改善线粒体的功

表 3 典型线粒体遗传性疾病概况

Table 3 Overview of the typical inherited mitochondria diseases

mDNA 疾病	临床表现	基因突变类型	遗传特点
Keams-Sayre 综合征	渐进性肌病、眼肌麻痹、心肌病	单一大片段缺失	通常散发
线粒体脑肌病	眼肌麻痹	单一大片段缺失	通常散发
Pearson 综合征	各类血细胞减少、乳酸酸中毒	单一大片段缺失	通常散发
MELAS 型线粒体脑肌病	肌病、脑病、乳酸酸中毒	3242A G, 271T C	母系遗传
MERRF 型线粒体脑肌病	癫痫、肌病	8344A G, 8356T C	母系遗传
NARP 视网膜综合征	神经病变、共济失调、视网膜色素变性	8993T G	母系遗传
线粒体糖尿病	糖尿病、耳聋	3243A G	母系遗传
Leber 遗传性视神经病	视神经病变	3460G A, 11778G A, 14484T G	母系遗传
婴儿脑病	脑病、乳酸酸中毒	10158T C, 10191T C	散发

能^[26]。

3.1.4 反基因链因子选择性抑制突变 mDNA 的复制, 被用于调控 mDNA 突变所致的组织异常^[27]。运用限制性内切酶区分 mDNA 突变基因型, 选择性排除突变基因型和可遗传的野生基因型^[28]。通过药理学途径改变 mDNA 的异质性也是治疗手段之一。寡霉素是线粒体 ATP 合酶的不可逆抑制剂, 在细胞中以半乳糖作为碳源用于增加野生型 8993T G mtATPase 6 突变片段, 选择特异性野生型菌株^[29]。这种培养基也可选择性杀死常见同质 mDNA 重组——筛选 KSS 患者的分子异常。用生酮培养基改变含有野生型和 mDNA 缺失的细胞的异质性^[30]。

3.2 mDNA 疾病的预防 羊膜腔穿刺和绒毛膜绒毛活组织检查被广泛用于诊断常染色体异常, 对诊断异质的 mDNA 异常也是有价值的。许多的 mDNA 异常的异质性水平存在特异性组织差异, 因此, 出生前取样检测结果能否合理反映胎儿可能存在的问题是值得关注的。研究证明, 着床前胚胎遗传学诊断既可以从未受精的极体分析 mDNA, 也可以从植入的健康 8 细胞胚芽中取 1~2 个细胞分析 mDNA 突变^[31]。异质鼠的实验证明, 卵质和成熟卵母细胞的极体的异质性水平是完全相同的, 2、4 细胞与 6、8 细胞的异质性水平也是完全相同的^[32]。

处理卵母细胞是阻止 mDNA 突变遗传给子代的有效方法。核移植是指含有突变 mDNA 的卵母细胞核转导到来源于正常女性的被摘除细胞核的卵细胞, 子代

mDNA 突变水平低, 与亲代遗传相关性高。这种操作方法的效应目前还不确定, 但一些已出生孩子的 mDNA 来自供体卵细胞, 其异质性表现为低水平^[33]。从成熟未受精的卵细胞转导很困难, 这是因为转导过程中存在一系列非整倍性的染色体丢失危险或减数分裂所形成的错义。胚胎的细胞核转导可在试管内成熟之前和受精后进行。尽管在鼠和人的卵母细胞取得成功^[34], 但是这种操作极其困难。因为人的原核期卵母细胞能被处理产生正常的子代, 这一技术在鼠的实验中已被应用并取得成功, 所以原核期卵母细胞输卵管移植更可行。

在最近的 25 年, 线粒体领域的研究取得巨大进展。线粒体突变是遗传疾病、多因素慢性疾病以及衰老等的重要原因之一。这些病症临床特征存在差异性, 这其中的原因还不清楚。目前, mDNA 疾病缺乏有效的治疗和预防手段, 因此, 在寻找病因和有效的治疗与预防方法方面, 有很多问题有待进一步探索。

参考文献

- 1 Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes: prevalence of the mutation in an adult population [J]. Am J Hum Genet, 1998, 63 (2): 447-454.
- 2 Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, et al. The epidemiology of mitochondrial disorders - past, present and future [J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1659 (2/3): 115-120.

- 3 Bogenhagen DF, Clayton DA. The mitochondrial DNA replication bubble has not burst [J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28 (7): 357 - 360.
- 4 Holt JJ, Jacobs HT. Response: The mitochondrial DNA replication bubble has not burst [J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28 (7): 355 - 356.
- 5 Bogenhagen DF, Clayton DA. Concluding remarks: The mitochondrial DNA replication bubble has not burst [J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28 (8): 404 - 405.
- 6 Fish J, Raule N, Attardi G. Discovery of a major D-loop replication origin reveals two modes of human mtDNA synthesis [J]. *Science*, 2004, 306 (5704): 2098 - 2101.
- 7 Jacobs HT. Disorders of mitochondrial protein synthesis [J]. *Hum Mol Genet* 2003, 12 (2): R293 - R301.
- 8 D'Aurelio M, Gajewski CD, Lin MT, et al. Heterologous mitochondrial DNA recombination in human cells [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13 (24): 3171 - 3179.
- 9 Marchington DR, Barlow D, Poulton J. Trans-mitochondrial mice carrying resistance to chloramphenicol on mitochondrial DNA: developing the first mouse model of mitochondrial DNA disease [J]. *Nature Med*, 1999, 5 (8): 957 - 960.
- 10 Sligh JE, Levy SE, Waymire KG, et al. Maternal germ-line transmission of mutant mtDNAs from embryonic stem cell-derived chimeric mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 (26): 14461 - 14466.
- 11 Inoue K, Nakada K, Hayashi JI, et al. Generation of mice with mitochondrial dysfunction by introducing mouse mtDNA carrying a deletion into zygotes [J]. *Nature Genet*, 2000, 26 (2): 176 - 181.
- 12 Larsson NG. Mitochondrial transcription factor A is necessary for mtDNA maintenance and embryogenesis in mice [J]. *Nature Genet*, 1998, 18 (3): 231 - 236.
- 13 Holt JJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies [J]. *Nature*, 1988, 331 (6158): 717 - 719.
- 14 Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy [J]. *Science*, 1988, 242 (4884): 1427 - 1430.
- 15 Mayorov V, Biousse V, Newman NJ, et al. The role of the ND5 gene in LHON: characterization of a new, heteroplasmic LHON mutation [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58 (5): 807 - 11.
- 16 石毅, 项坤三, 吴松华等. 线粒体 DNA16189T C变异与2型糖尿病发病机制的关系 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12 (1): 5 - 8.
- 17 纪立农. 2型糖尿病遗传病因学研究的现状与展望 [J]. *中国医学科学院学报*, 2006: (4): 278 - 283.
- 18 Wilson FH. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA [J]. *Science*, 2004, 306 (5699): 1190 - 1194.
- 19 Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations [J]. *Ann Neurol*, 2000, 48 (2): 188 - 193.
- 20 Choo-Kang AT, Lynn S, Taylor GA, et al. Defining the importance of mitochondrial gene defects in maternally inherited diabetes by sequencing the entire mitochondrial genome [J]. *Diabetes*, 2002, 51 (7): 2317 - 2320.
- 21 徐建兴. 呼吸链电子漏旁路假说的论证和医学应用 [J]. *科学中国人*, 2006, (10): 82 - 84.
- 22 Taivassalo T, Fu K, Johns T, et al. Gene shifting: a novel therapy for mitochondrial myopathy [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8 (6): 1047 - 1052.
- 23 Clark KM, Bindoff LA, Lightowler RN, et al. Reversal of a mitochondrial DNA defect in human skeletal muscle [J]. *Nature Genet*, 1997, 16 (3): 222 - 224.
- 24 Manfredi G, Fu J, Ojaimi J, et al. Rescue of a deficiency in ATP synthesis by transfer of MTATP6, a mitochondrial DNA-encoded gene, to the nucleus [J]. *Nature Genet*, 2002, 30 (4): 394 - 399.
- 25 Guy J, Qi X, Pallotti F, et al. Rescue of a mitochondrial deficiency causing Leber Hereditary Optic Neuropathy [J]. *Ann Neurol*, 2002, 52 (5): 534 - 542.
- 26 Kolesnikova OA, Entelis NS, Jacquin-Becker C, et al. Nuclear DNA-encoded tRNAs targeted into mitochondria can rescue a mitochondrial DNA mutation associated with the MERRF syndrome in cultured human cells [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13 (20): 2519 - 2534.
- 27 Taylor RW, Chinnery PF, Turnbull DM, et al. Selective inhibition of mutant human mitochondrial DNA replication in vitro by peptide nucleic acids [J]. *Nature Genet*, 1997, 15 (2): 212 - 215.
- 28 Tanaka M, Borgeld HJ, Zhang J, et al. Gene therapy for mitochondrial disease by delivering restriction endonuclease SmaI into mitochondria [J]. *Biomed Sci*, 2002, 9 (6): 534 - 541.
- 29 Manfredi G, Gupta N, Vazquez-Memije ME, et al. Oligomycin induces a decrease in the cellular content of a pathogenic mutation in the human mitochondrial ATPase 6 gene [J]. *Biol Chem*, 1999, 274 (14): 9386 - 9381.
- 30 Santra S, Gilkerson RW, Davidson M, et al. Ketogenic treatment reduces deleted mitochondrial DNAs in cultured human cells [J]. *Ann Neurol*, 2004, 56 (5): 662 - 669.
- 31 Jenuth JP, Peterson AC, Shoubridge EA. Tissue-specific selection for different mtDNA genotypes in heteroplasmic mice [J]. *Nature Genet*, 1997, 16 (1): 93 - 95.
- 32 Dean NL, Battersby BJ, Ao A, et al. Prospect of preimplantation genetic diagnosis for heritable mitochondrial DNA diseases [J]. *Mol Hum Reprod*, 2003, 9 (10): 631 - 638.
- 33 Brenner CA, Barritt JA, Willadsen S, et al. Mitochondrial DNA heteroplasmy after human ooplasmic transplantation [J]. *Fertil Steril*, 2000, 74 (3): 573 - 578.
- 34 Kattera S, Chen C. Normal birth after microsurgical enucleation of triprenuclear human zygotes: case report [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18 (6): 1319 - 1322.

(收稿日期: 2008 - 07 - 18)

(本文编辑: 刘莉)