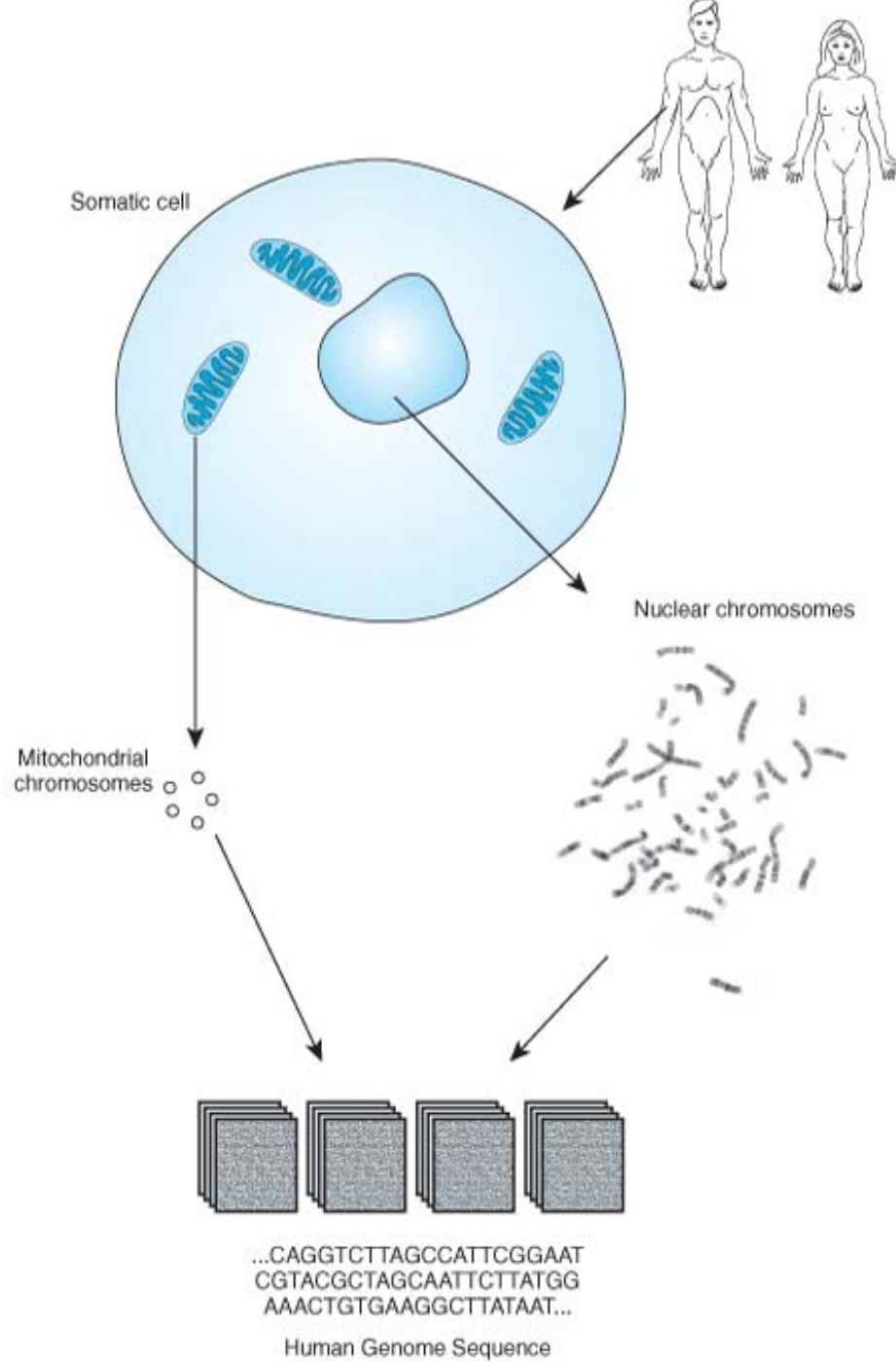


第九章 线粒体基因病

**Mitochondrial
genic disorders**



定义： 突变基因在线粒体DNA上，其传递和表达完全不同于由核基因突变引起的遗传病，而成为一组独特的遗传病。

一、mtDNA的特征

二、线粒体基因病的遗传特点

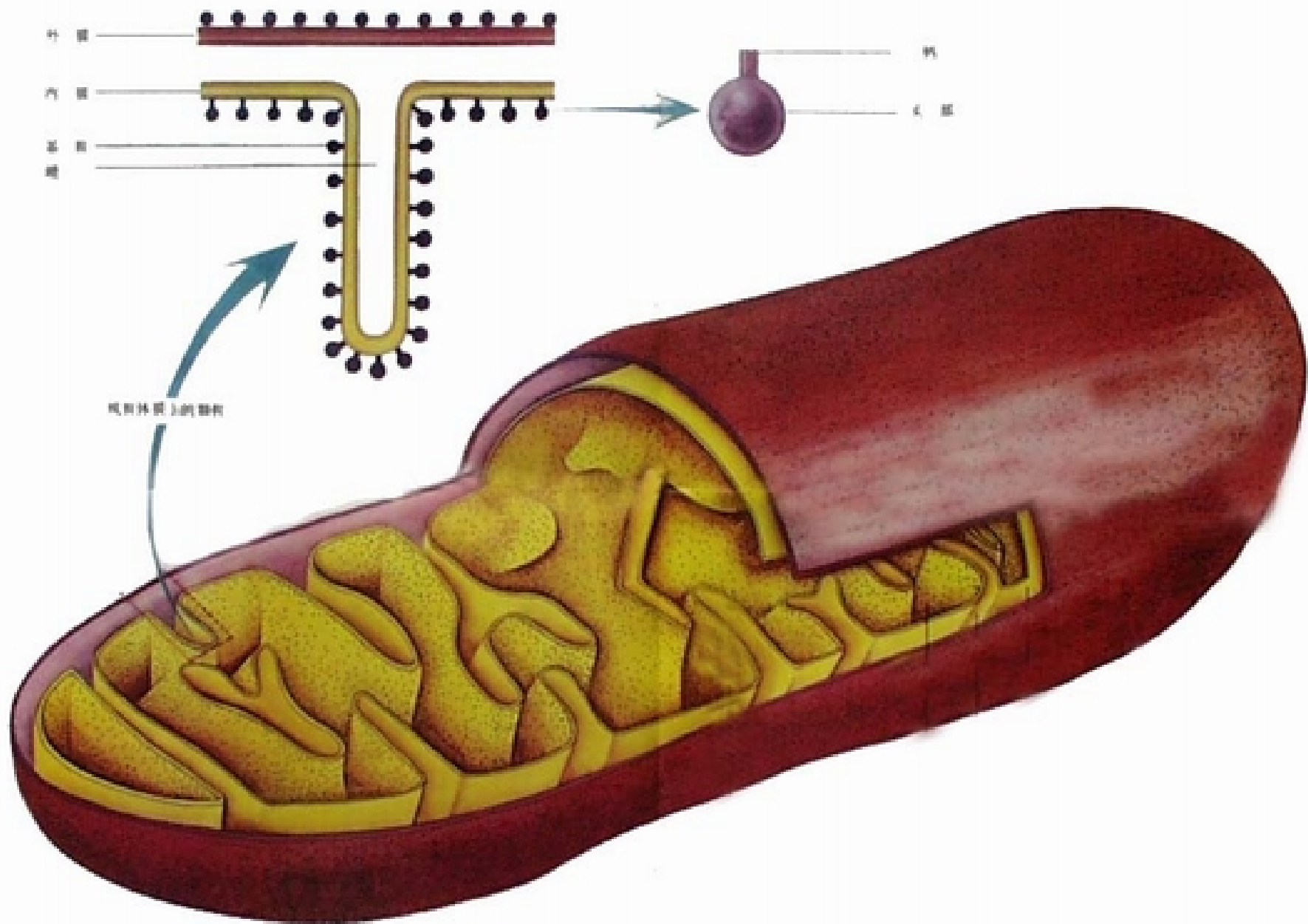
三、线粒体基因病

一、线粒体DNA的特征

1、线粒体的形态和功能

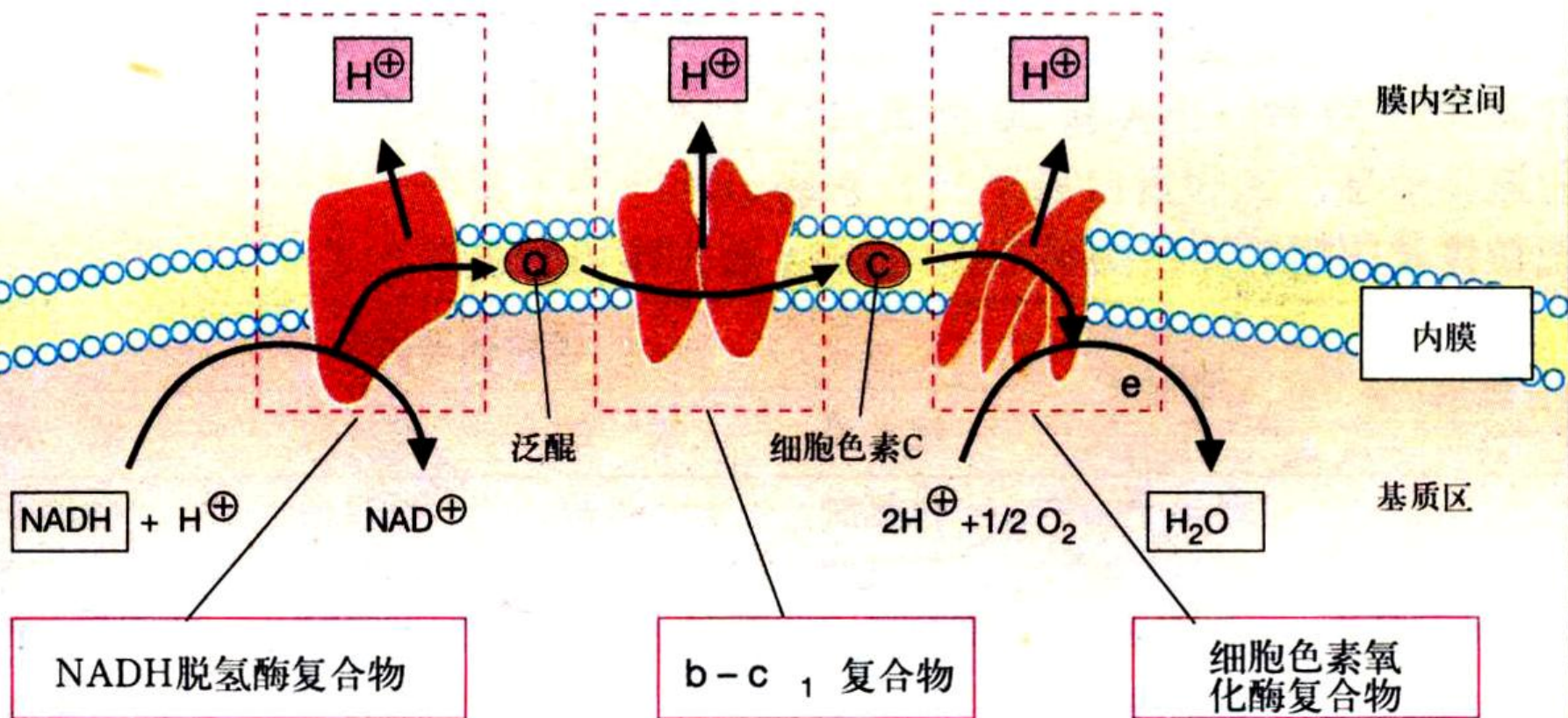
(1) 形态:

线粒体是光镜下可以看到的一种体积较大的细胞器，呈粗线状或颗粒状。



(2) 功能： 线粒体是细胞能量储存和供给的场所。

ATP合成中的电化学质子转运

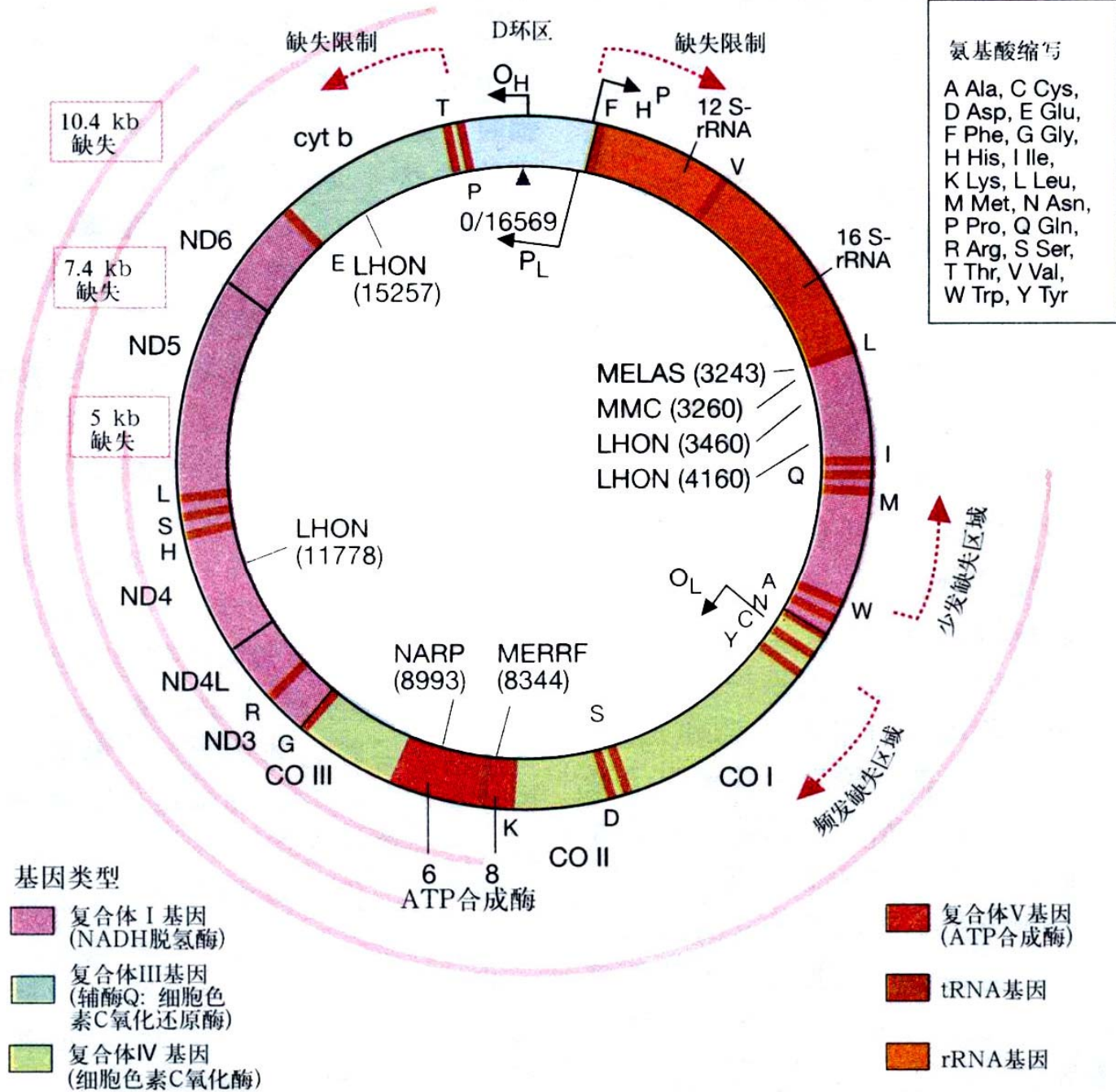


C. 线粒体内膜中的电子转移

2、线粒体DNA (mtDNA) 遗传结构

位于细胞质内，被称为第25号染色体，M染色体，线粒体染色体。

含有16,569个碱基对的闭环双链DNA分子。编码37种基因：13种肽链亚单位的编码顺序，与氧化磷酸化呼吸链有关；还编码与线粒体蛋白质合成有关的22种tRNA编码顺序和2种rRNA编码顺序。



10.4 kb 缺失

7.4 kb 缺失

5 kb 缺失

氨基酸缩写
A Ala, C Cys, D Asp, E Glu, F Phe, G Gly, H His, I Ile, K Lys, L Leu, M Met, N Asn, P Pro, Q Gln, R Arg, S Ser, T Thr, V Val, W Trp, Y Tyr

少发缺失区域

频发缺失区域

基因类型

- 复合体 I 基因 (NADH脱氢酶)
- 复合体 III 基因 (辅酶Q: 细胞色素C氧化还原酶)
- 复合体 IV 基因 (细胞色素C氧化酶)

- 复合体 V 基因 (ATP合成酶)
- tRNA 基因
- rRNA 基因

人类线粒体DNA的突变和缺失

3、 nDNA和mtDNA的比较

	核 DNA	mt DNA
存在部位	细胞核	细胞质
形态	双螺旋	闭环双链
碱基数(bp)	3.1×10^9	16 569
编码基因数	3-3.5 万个	37 个
基因拷贝数	单拷贝	成千上万
间隔顺序	有	无
突变频率	低	高（自身无修复机制）

mtDNA的复制具半自主性

mtDNA基因组所用的遗传密码与通用密码不同

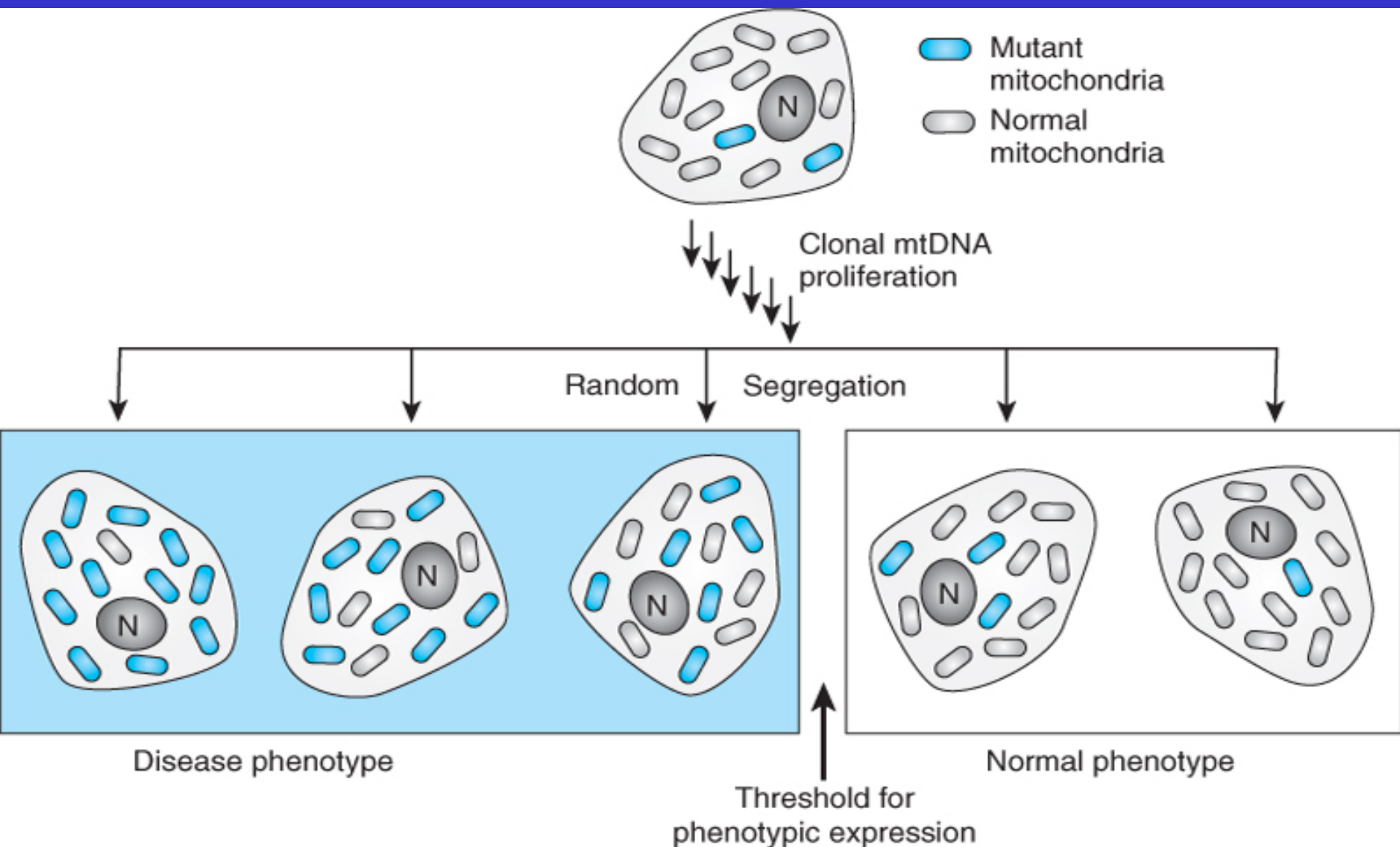
二、线粒体基因病遗传特点

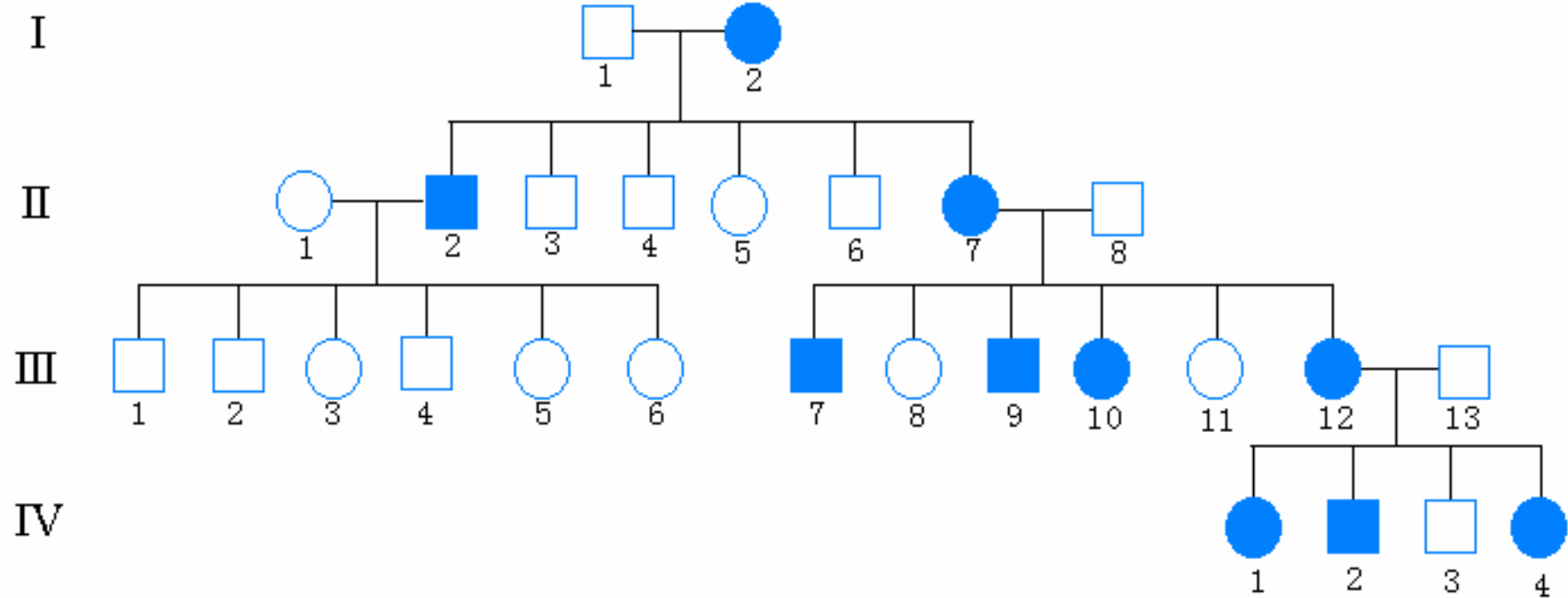
1、母系遗传 (matrilinear inheritance)

精卵结合时细胞质的结合是不对等的，在绝大多数情况下，突变的线粒体DNA通过母亲卵子细胞质的线粒体传给子代。

传递突变的母亲可为患者，也可是表现正常的杂质携带者。

“遗传瓶颈”现象





线粒体基因病系谱

2、基因剂量效应

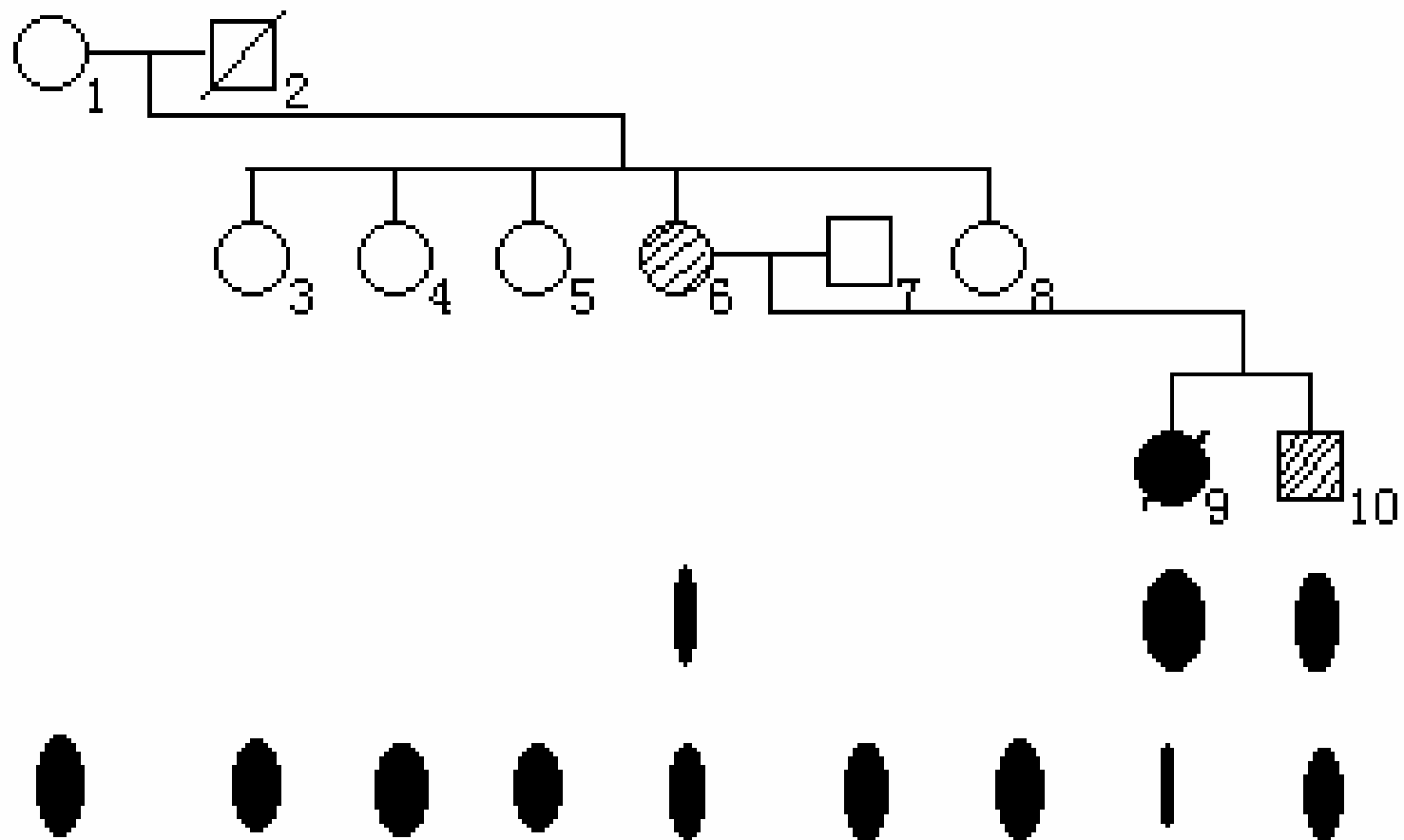
一个细胞的细胞质中可有几千个线粒体DNA (mtDNA)分子。

如果在某个特定位点上所有这几千个mtDNA分子都为同一基因，此细胞可称之为纯质(homoplasmy)。

但如一个细胞的数千个mtDNA分子在这个位点上同时存在正常基因和突变基因，这就成为杂质(heteroplasmy)

(1) 一般说，突变的mtDNA的数量超过一定限度时，会出现临床症状。（阈值）

(2) 突变mtDNA所占比例似与临床症状的表现程度相关，突变mtDNA纯质症状最严重。



三、线粒体基因病

(一) 线粒体基因突变的类型

- 1、碱基突变
- 2、缺失、插入突变
- 3、mtDNA拷贝数目突变

(二) 常见线粒体基因病

1、Leber遗传性视神经病

(Leber hereditary optic neuropathy, LHON)

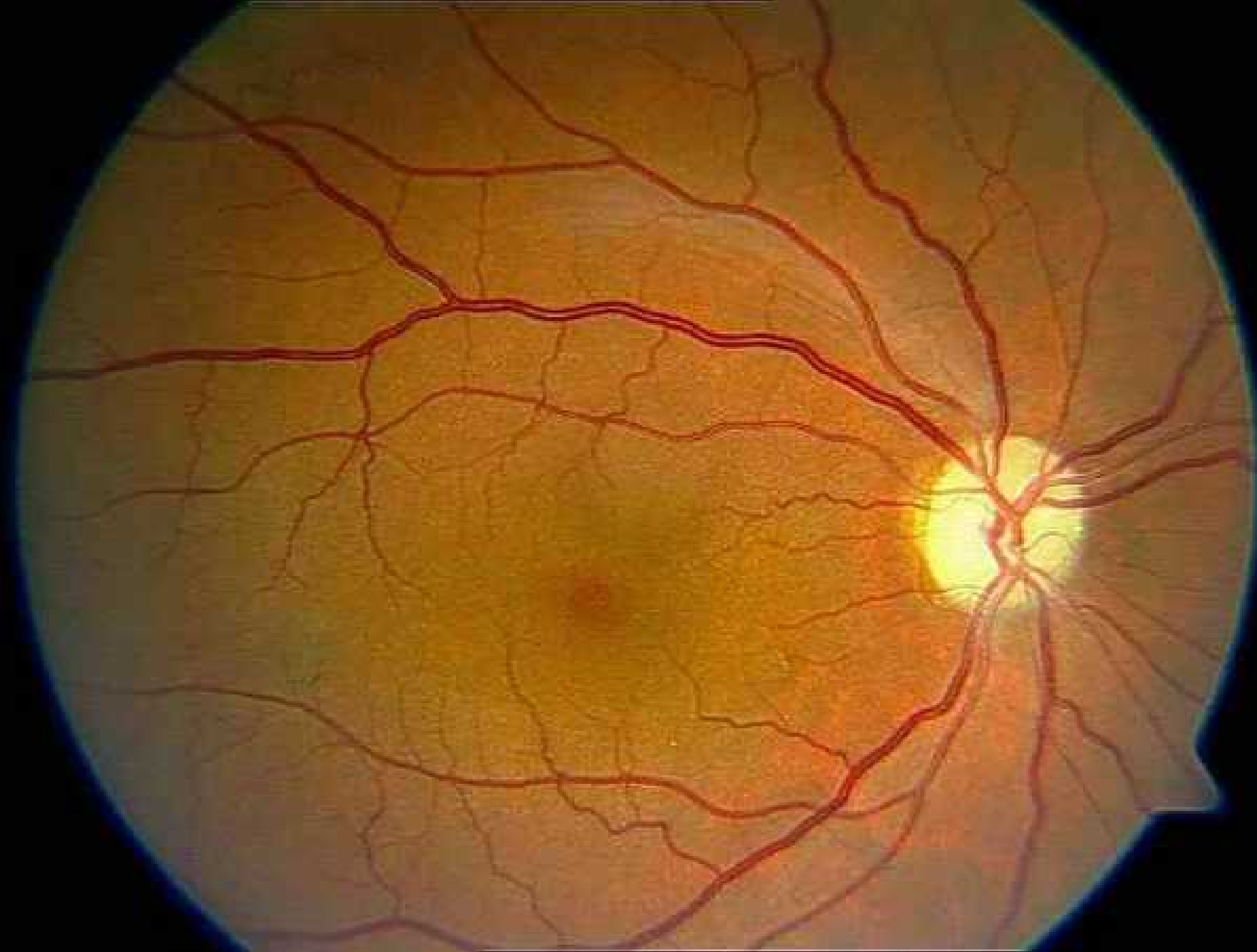
临床症状：通常在成年期发病（20-25岁）

(1) 视物模糊

(2) 几个月之内出现无通性、完全或接近完全的失明

(3) 通常是双侧受累

(4) 周围神经退化，如智力障碍



基因突变：遗传异质性

90%以上的病例中都存在以下3种突变：

- MTND4*LHON11778G→A，约占50-70%（精→组），降低了复合物I关联底物的氧化作用效率
- MTND1*LHON3460G→A，减少了复合物I大约80%的活性；
- MTND6*LHON14484T→C，也降低复合物I的活性

2、线粒体脑肌病、乳酸酸中毒及卒中样发作综合征

(mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS)

临床症状:

- (1) 40岁之前开始出现复发性休克
- (2) 进行性眼外肌无力或麻痹, 肌病
- (3) 痴呆、耳聋
- (4) 乳酸酸中毒
- (5) 少数病人出现周期性头痛、反复呕吐

1998



1999



2000



2002



2003



2004



Erin O'Malley, MD
U of Iowa 2004

基因突变：遗传异质性

突变发生在2个tRNA^{Leu}基因中的一个上：

MTTL1*MELAS 3243 A → G (80%)

呼吸链复合物I NADH-普醌氧化还原酶第4

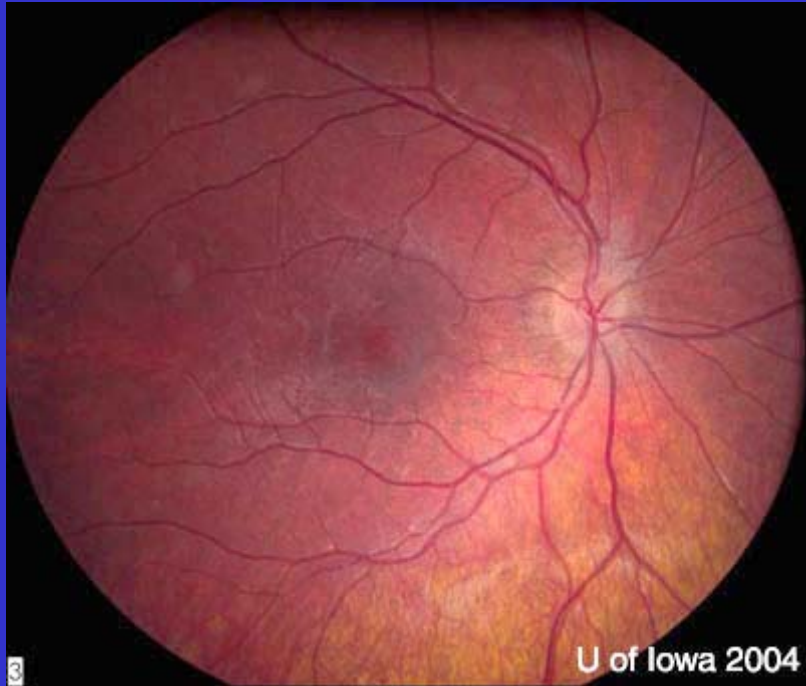
亚单位肽链的基因突变：

MTND4*MELAS 11084A → G

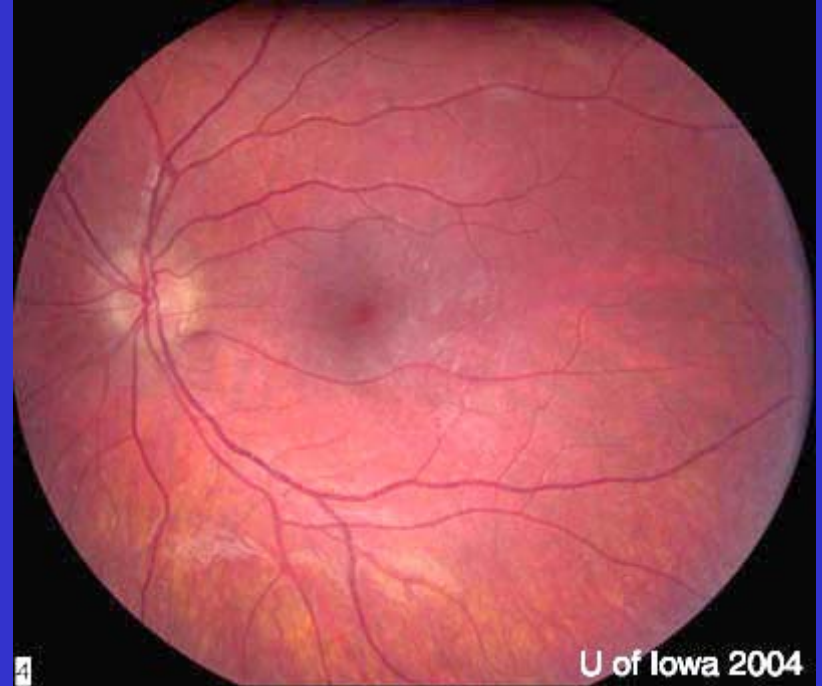
3、Kearns-Sayre综合征

临床症状:

- (1) 进行性外眼肌麻痹
- (2) 视网膜色素变性
- (3) 耳聋、痴呆、糖尿病



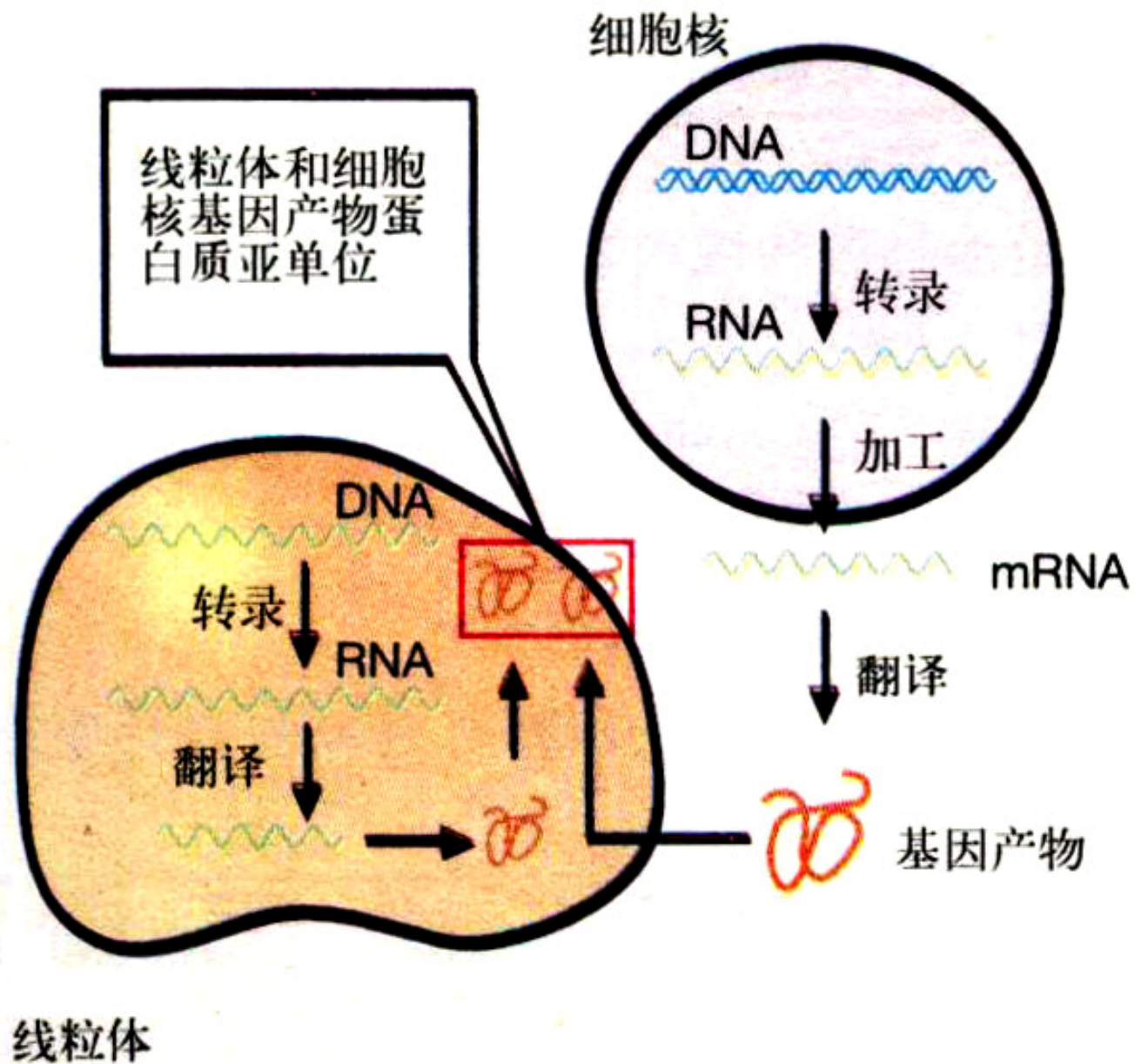
右眼



左眼

四、nDNA突变所致的线粒体病

除了mtDNA发生突变会导致各种线粒体病之外，与线粒体功能相关的细胞核基因结构或功能的异常，也同样会导致不同程度的线粒体功能障碍。



线粒体和核内基因组之间的协同作用