

Mitochondrial Disease and Mitochondrial DNA Depletion Syndromes

Chin-Chang Huang¹ and Chang-Huang Hsu²

Abstract- Mitochondria is an intracellular double membrane-bound structure and it can provide energy for intracellular metabolism. The metabolism includes Krebs cycle, β -oxidation and lipid synthesis. The density of mitochondria is different in various tissues dependent upon the demands of oxidative phosphorylation. Mitochondrial diseases can occur by defects either in mitochondrial DNA or nuclear DNA. Human mitochondrial DNA (mtDNA) encoding for 22 tRNAs, 2 rRNAs and 13 mRNAs that are translated in the mitochondria. Mitochondrial genetic diseases are most resulted from defects in the mtDNA which may be point mutations, deletions, or mitochondrial DNA depletion. These patterns of inheritance in mitochondrial diseases include sporadic, maternally inherited, or of Mendelian inheritance. Mitochondrial DNA depletion is caused by defects in the nuclear genes that are responsible for maintenance of integrity of mtDNA or deoxyribonucleotide pools and mtDNA biogenesis. The mtDNA depletion syndrome (MDS) includes the following categories: progressive external ophthalmoplegia (PEO), predominant myopathy, mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE), sensory-ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoplegia (SANDO) and hepato-encephalopathy. The most common tissues or organs involved in MDS and related disorders include the brain, liver and muscles. These involved genes are divided into two groups including 1) DNA polymerase gamma (POLG, POLG2) and Twinkle genes whose products function directly at the mtDNA replication fork, and 2) adenine nucleotide translocator 1, thymidine phosphorylase, thymidine kinase 2, deoxyguanosine kinase, ADP-forming succinyl-CoA synthetase ligase, MPV17 whose products supply the mitochondria with deoxyribonucleotide triphosphate pools needed for mtDNA replication, and possible mutation in the RRM2B gene. The development has provided new information about the importance of the biosynthetic pathway of the nucleotides for mtDNA replication. Further investigation on the understanding between the nuclear and mitochondrial genomes is expected.

Key Words: Mitochondrial disease, Molecular genetics, MtDNA depletion syndrome, DNA replication, Progressive external ophthalmoplegia

From the ¹Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University, College of Medicine, Taoyuan, Taiwan; ²Department of Neurology, Tri-service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan.

Received September 2, 2009.

Revised and Accepted September 16, 2009.

Reprint requests and correspondence to: Chin-Chang Huang, MD. Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University, College of Medicine, Taoyuan, Taiwan.
E-mail: cch0537@adm.cgmh.org.tw

粒線體疾病與粒線體 DNA 缺乏症候群

黃錦章¹ 徐昌鴻²

摘要

粒線體是一種細胞質內的雙層膜構造，主要的功能在於提供有氧呼吸的能量來源，像是 Krebs cycle、脂肪酸 β 型氧化作用和氧化磷酸化作用。粒線體的密度在每種組織內都不一樣，氧化磷酸化越旺盛的地方粒線體量就越多，粒線體擁有自己的 DNA 負責部分的氧化磷酸化的作用。粒線體疾病的產生可導因於粒線體 DNA 的問題或是細胞核 DNA 的缺陷。

人類粒線體 DNA 包含了 22 tRNAs、2 rRNAs 和 13 mRNAs。粒線體 DNA 病變包括粒線體點突變、DNA 斷損或是粒線體 DNA 數量的缺乏。遺傳的模式包括自發性發生、母系遺傳或符合孟德爾遺傳定律。粒線體 DNA 缺乏症候群是粒線體 DNA 數量上的缺乏所導致，原因來自於維持粒線體完整及 DNA 複製最重要的因子—體染色體細胞核密碼因子功能上的喪失。此症候群的相關疾病症候群包括：漸進性外眼肌麻痺 (PEO)、肌肉病變、粒線體神經胃腸腦病變症候群 (MNGIE)、感覺型共濟失調神經病變合併構音障礙及眼球肌運動麻痺症候群 (SANDO) 和肝腦病變。相關基因缺損可以分成兩大類：第一類是作用在粒線體 DNA 的複製途徑上的基因缺損例如 POLG、POLG2 和 Twinkle helicase 基因。另一類則是提供 DNA 合成原料 deoxynucleotide triphosphate pool 的基因缺損有關包括：ANT1 (adenine nucleotide translocator 1)、TK2 (thymidine kinase 2)、TP (thymidine phosphorylase)、DGUOK (deoxyguanosine kinase)、SUCLA2 (ADP-forming succinyl-CoA synthetase ligase)、MPV17 和 RRM2B (P53-controlled ribonucleotide reductase)。未來的研究將會著重在細胞核 DNA 與粒線體 DNA 的交互作用上。

關鍵字：粒線體疾病，粒線體基因，粒線體 DNA 缺乏症，DNA 複製，進行性外眼肌麻痺症

Acta Neurol Taiwan 2009;18:287-295

¹長庚紀念醫院神經內科暨長庚大學醫學院醫學系，²三軍總醫院神經科部。

受文日期：2009年9月2日。

修改及接受日期：2009年9月16日。

通訊作者：黃錦章醫師，長庚紀念醫院神經內科暨長庚大學醫學院。

E-mail: cch0537@adm.cgmh.org.tw

前言

粒線體是細胞的能量發電廠，功能包括進行 TCA 循環及脂肪酸 β - 型氧化反應及氧化磷酸化反應來合成 ATP，供給細胞所需之能量。形態上粒線體呈長棒狀或圓柱狀，分佈在細胞中。結構上粒線體有內外兩層膜，可分為外膜、膜間隙、內膜及間質。外膜不具選擇通透性，分子量小於 5kDa 的分子可自由進出。內膜有選擇通透性，控制分子和離子的進出，呼吸酵素複體存在折疊內膜上，負責執行電子傳遞鏈和氧化磷酸化反應。間質在內膜中，是粒線體進行 DNA 複製 (replication)、修補 (repair)、轉錄 (transcription) 和蛋白質合成 (protein synthesis) 的場所。粒線體在呼吸作用進行時，內膜上的 Complex III 透過 coenzyme Q 接受由 NADH 及 FADH₂ 傳遞來的電子，再透過 cytochrome *c* 而傳到 Complex IV，O₂ 為電子接受者，而還原成爲水分子。氫離子透過 Complex I、III 與 IV 由間質被送到膜間隙中，在內膜兩側形成一氫離子梯度 (proton gradient)，此一電化電位可作為驅動 ATP synthase (Complex V) 合成 ATP 所需之能量。

在正常生化代謝時，細胞所消耗的分氧約有 1-2% 會與來自電子傳遞鏈的電子漏 (electron leakage) 進行不完全還原反應，而轉變成活性氧分子 (reactive oxygen species, ROS)，包括過氧化物超氧陰離子 (superoxide anion)、過氧化氫 (hydrogen peroxide) 以及氫氧自由基 (hydroxyl radical) 等。當粒線體呼吸鏈酵素的基因發生突變時，會造成粒線體氧化磷酸化作用的缺失，增加活性氧分子累積。高度的氧化壓力會直接到細胞中的生物性巨分子造成氧化性傷害，進而造成膜系結構不穩定，大量累積結構錯誤的蛋白質而導致 DNA 的突變。

粒線體 DNA 之特性

每個細胞都含有許多數量的粒線體，而每個粒線體內有許多拷貝數環狀 DNA (10^3 - 10^4 拷貝數 / 細胞)，這種在粒線體內的 DNA 又稱粒線體 DNA (mtDNA)，其透過母系遺傳的模式傳給下一代，而

且可獨立於細胞週期外由 DNA 聚合酶自行進行複製。粒線體與粒線體 DNA 含量改變的調節機制，乃由多種轉錄因子進行調控，包括粒線體轉錄因子 A (mitochondrial transcription factor A)、peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α (PGC-1 α) 與 nuclear respiratory factors (NRFs) 等。

人類的粒線體 DNA 爲 16569 bp 之雙股環狀 DNA，有約 1.1 kb 的置換環 D-loop (displacement loop) 區域，可調控粒線體 DNA 複製及轉錄，其核苷酸組成的差異可將雙股 DNA 分為重股 (heavy strand) 及輕股 (light strand)，兩股 DNA 上的核苷酸序列包含了 37 個基因。含有兩個分別爲 12S 及 16S 的粒線體 rRNA (ribosomal RNA) 以及 22 個 tRNA (transfer RNA)，負責執行粒線體內蛋白質之合成。其他涉及脂肪酸 β - 型氧化反應、 α -keto acids 的氧化作用、TCA 循環、DNA/RNA 合成反應的相關蛋白質和多數氧化磷酸化的次單元，大多爲細胞核內體染色體 DNA 所載錄，在細胞質中合成蛋白質前驅物，經過粒線體膜上受體辨識後，再運送到粒線體中執行功能。

粒線體 DNA 突變與粒線體疾病

粒線體 DNA 在粒線體間質內，而內膜是電子傳遞鏈及氧化磷酸化過程中產生活性氧分子之部位，所以粒線體 DNA 便容易成爲活性氧分子首要的攻擊目標，而且粒線體 DNA 不含內插子 (intron)，沒有組蛋白 (histone) 的保護，和缺乏有效的 DNA 修補系統。所以粒線體 DNA 受氧化傷害及發生突變的機率比細胞核 DNA 相對高出許多。

已知有數百種的粒線體 DNA 突變存在，其致病機制包括點突變 (point mutation)、大片段斷損 (large-scale deletions) 以及重複突變 (tandem duplications) 等。例如 neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP)、Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) 與 Leigh's 症候群 (Leigh syndrome) 均與粒線體 DNA 上呼吸鏈複合體次單元基因的點突變有相關；與粒線體 DNA 上

tRNA 的基因突變相關的疾病則有 mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) 與 myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF) 等。粒線體 DNA 上粒線體結構基因及 tRNA 基因的大片段斷損，如常見的 4977bp 斷損突變，與下列自發性粒線體肌病變與腦肌病變有很大的關聯，如 chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO)、Kearns-Sayre syndrome (KSS) 及 Pearson's 症候群等。

粒線體 DNA 4977bp 斷損突變

慢性進行性外眼肌麻痺症候群 (CPEO)，發病病徵包括眼瞼下垂、外眼肌無力、視網膜色素病變、四肢肌肉無力、視力不良，嚴重者會出現聽力喪失及失智，肌肉組織切片可發現糙紅肌纖維。檢測 CPEO 病患之肌肉粒線體 DNA，發現有不同位置之點突變和 2-8 kb 大小不同之片段斷損外，最常見的還是 4977 bp 斷損突變。此 4977 bp 斷損突變發生在粒線體 DNA 重股及輕股的複製起始點 (OH 及 OL) 之間，斷損突變的兩端 (np 84870-84883 到 13447-13459) 均具有 13 bp (5'-ACCTCCCTCAC-CA-3') 之直接重複序列 (direct repeat sequence)。斷損突變影響的基因包括呼吸鏈上 Complex I 中 4 個多胜肽 (ND3~ND5, ND4L)、Complex IV 中 1 個多胜肽 (CO III)、Complex V 中 2 個多胜肽 (ATPase 6, ATPase 8) 及 5 個 tRNA 基因。

粒線體 DNA 斷損突變產生的原因有許多學者提出不同的機制，包括複製過程的缺失 (replication error) 和損傷粒線體 DNA 的無效修補 (inefficient repair of damaged mtDNA)。粒線體 DNA 複製開始於 D-loop 區域 OH，若輕股上近 OH 端的單股重複序列與重股上遠 OH 端的單股重複序列發生錯誤配對的情形時，會形成一單股的輕股環圈，容易被核酸內切酶 (endonuclease) 分解，形成斷損缺失及正常的兩種粒線體 DNA 分子。此外損傷粒線體 DNA 的無效修補也會形成斷損缺失，因為 DNA 修補過程中，核酸外切酶 (exonuclease) 在 DNA 雙股斷損處的酵素作用，會讓粒線體 DNA 生成單股的區域，若在這區

域發生重複序列錯誤配對時，未接合的單股 DNA 會被分解，且雙股 DNA 再進行重新黏合，於是便產生具有斷損缺失的粒線體 DNA。

粒線體 DNA 缺乏症

粒線體 DNA 缺乏症候群 (MDS) 大多是因為體染色體細胞核密碼因子突變造成。故其遺傳模式符合孟德爾遺傳定律。原發型 MDS 是比較少見的疾病，而且臨床上非常類似其他的神經系統疾病例如脊椎肌肉萎縮 (spinal muscular atrophy)、漸進性肌肉病變 (progressive myopathy) 和肥大性心肌病變 (hypertrophic cardiomyopathy)。粒線體 DNA 缺乏會影響特定的組織，最重要的是肌肉、大腦、肝臟、腎臟，甚至心臟。

粒線體 DNA 缺乏症候群最先由 Moraes 等所發表，他報告一種維持粒線體 dNTP 之完整或 DNA 複製的重要因子—細胞核密碼因子 (nuclear-encoded factor) 功能的缺失可導致粒線體數量減少。傳統上我們使用南方墨點法來分析粒線體 DNA 的總量，可惜這種方法定量粒線體 DNA 時需由大量組織中萃取，和肌肉切片等侵入性檢查。現在改良的方法可以使用即時 PCR 更精確的分析粒線體 DNA 的數量，而且非常少量的組織即可偵測出來。

粒線體去氧核糖三磷酸 (dNTP) 跟細胞質的 dNTP 是不一樣的，我們發現只有細胞質 dNTP 的合成有酵素的參予，粒線體 dNTP 的本身並沒有新生合成作用。粒線體 dNTP 的維持是來自於細胞質 dNTP 藉由特殊的通道進到粒線體中來維持平衡。

粒線體 DNA 缺乏症之臨床分類

因此與粒線體 DNA 缺乏相關的疾病有：漸進性外眼肌麻痺 progressive external ophthalmoplegia (PEO)、肌肉病變、粒線體性神經胃腸腦病變症候群 mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE)、感覺型共濟失調神經病變合併構音障礙及眼球運動麻痺 sensory ataxic neuropathy with dysarthria and ophthalmoplegia (SANDO) 和肝腦病變

heptoencephalopathy。基因方面可以分成兩大類：第一類是作用在 mtDNA 的複製上例如：POLG、POLG2 和 Twinkle helicase 基因。另一類則是提供 DNA 合成原料 deoxynucleotide triphosphate pool 的基因如：ANT1 (adenine nucleotide translocator 1)、TK2 (thymidine kinase 2)、TP (thymidine phosphorylase)、DGUOK (deoxyguanosine kinase)、SUCLA2 (ADP-forming succinyl-CoA synthetase ligase)、MPV17 和 RRM2B (P53-controlled ribonucleotide reductase)。我們在本文中分別描述這些粒線體 DNA 缺乏症之臨床表現、基因突變位置和功能障碍。

漸進性外眼肌麻痺 (PEO)

漸進性外眼肌麻痺症是可由粒線體 DNA 或是細胞核 DNA 的病變造成。細胞核 DNA 基因異常包含了 ANT1、Twinkle gene 和 POLG 基因。其中的 POLG 基因也會導致感覺型共濟失調神經病變合併構音障礙和眼球肌運動麻痺症 (SANDO)。此外，POLG2 基因也與部分自體顯性基因遺傳的 PEO 有關係。

1. 自體顯性基因遺傳 PEO (adPEO) 的 ANT1 (adenine nucleotide translocator 1) 基因

人類的 ANT 有三種亞型：ANT1、ANT2、ANT3，分別存在於不同的組織當中。其中的 ANT1 基因是肌肉、心臟及腦部的粒線體重要的基因。ANT1 是粒線體內膜中最豐富的一種蛋白質，並且在 MPTP 粒線體膜穿透 (mitochondrial permeability transition pore) 中扮演著最重要的角色。他最主要的功能是将 ATP 運送出細胞交換成 ADP，如果 MPTP 通道完全的打開則會促使細胞進行程式性的凋亡。

在一些自體顯性基因遺傳 PEO 的病人體內發現 ANT1 在 4q34-35 的位置上產生了突變。Kaukonen 等報告自體顯性基因遺傳之 PEO 病人中，在 ANT1 基因的 A114P 位置上有錯位性的突變，而此位置的突變佔了自體顯性基因遺傳 PEO 病人中的 4%。

2. 自體顯性基因遺傳 PEO 的 Twinkle gene: DNA 解旋酶突變

Twinkle 是一種由 C10Orf2 基因所產生的 5'-3' DNA 解旋酶蛋白，作用於 mtDNA 的複製過程。如果抑制了這個蛋白的產生則會造成 mtDNA 數量上的缺乏，反之如果大量表現的話則會造成 mtDNA 數量上大量累積，此結果顯示了 Twinkle 在維持平衡 mtDNA 數量的重要性。

Suomalainen 等在 adPEO 的芬蘭家族病患中，發現其病患骨骼肌切片顯示有糙紅肌纖維 (ragged-red fibers)，合併 mtDNA 的缺乏。有趣的是在白血球中卻沒發現這種現象，顯示不同器官會有不同的表現。

Deschauer 等也發表在一個 adPEO 的家族病人身上，Twinkle gene 的第 956 個核苷酸有突變的現象。利用即時 PCR 發現在這些病人的肌肉切片上有多重 mtDNA 斷損的現象。雖然這些檢體在南方墨點法顯示並無 mtDNA 數量的缺損，可是生化上的研究發現其中有 3% 的肌肉纖維缺乏 cytochrome c oxidase (COX) 和 succinate (SDH) 的活性。這暗示 mtDNA 的數量和斷損在不同的組織會有不同的影響。

3. 自體顯性基因遺傳 PEO 的 polymerase gamma (POLG) 基因異常：

POLG 是一種聚合酶，作用在 DNA 合成片段的 C 端，POLG 基因的突變可以造成下列疾病包括 PEO, SANDO 和 Alpers 症候群。

a. 在 adPEO 的 POLG 基因異常

此類 POLG 基因的突變首先由 Goethem 等所發表，顯示在 mtDNA 有多處斷損，產生的症狀包括眼瞼下垂、近端肌肉病變、糙紅肌纖維。PEO 發病的年齡在 18~40 歲，其突變的位置可在 Y955C 和 R943H。也有報導巴金森症候群也會在 adPEO 症狀出現後的幾年出現。POLG 基因的突變除了造成 adPEO 外，部分突變點也會造成自體隱性遺傳 PEO。

b. adPEO 中的 POLG2 基因異常

POLG2 突變病患常在 40 歲左右發病，運動時肌肉會產生疼痛，伴隨著眼瞼下垂和輕微的臉部與肢體無力。若突變在 G451E 的位置上會造成 DNA 合成失敗，最終使肌肉纖維的 mtDNA 無法複製而造成 mtDNA 缺乏症。

顯著的肌肉病變 (predominant myopathy)

此種病患常在嬰兒時期發病，會有生長受阻 (failure to thrive)、肌張力不足 (hypotonia)、運動發育遲緩與無力。本病也會因為 mtDNA 的合成受阻而危害到中樞神經系統與肝臟功能。引起此種疾病的基因異常被發現於 Thymidine kinase 2 (TK2) 基因。

TK2 是維持粒線體回收路徑 (salvage pathway) 的重要因子。在大腦、肝臟、心臟、肌肉和皮膚上都扮演很重要的角色。目前尚未了解為何在 TK2 上突變的病人會產生選擇性的肌肉病變。另外有些研究顯示因為大腦與肝臟的粒線體密碼蛋白 (mitochondrial-encoded protein) 的需求量比較高，所以影響也比較深。

最近的研究顯示在 TK2 突變的病人，有難以控制的癲癇 (intractable seizures)、肌肉酵素 (creatine kinase) 增高、COX- 陰性的纖維增加和嚴重的 mtDNA 斷損。R172W 突變病患會在出生後第一個月就造成肌肉病變和腦病變；而 R225W 突變病患則在第二年才會產生肌肉病變及 mtDNA 的缺乏。此外病人的突變位置若在 H90N，其症狀比較輕微。

粒線體神經胃腸腦病變症候群 (MNGIE)

最近發現引起 MNGIE 病患的基因異常位置是在 Thymidine phosphorylase (TP) 基因上。TP 是一種細胞核密碼酵素 (nuclear-encoded enzyme)，參與將胸腺嘧啶核苷轉變為胸腺嘧啶的催化反應。在正常的細胞反應中，胸腺嘧啶核苷可以藉由 TP 轉變為胸腺嘧啶或是藉由 thymidine kinase (TK) 轉變為去氧胸腺嘧啶單磷酸。

如果缺失發生在 ECGF1 位置上，會造成胸腺嘧啶和尿嘧啶在血液中的累積。雖然說這些病人在骨

骼肌組織學的分析上顯示正常的 COX 和 NADH 活性，不過在動眼肌肉的粒線體依然出現嚴重的異常。

感覺型共濟失調神經病變合併構音障礙和眼球肌運動麻痺症候群 (SANDO)

1. 在 SANDO 症候群中的 POLG 基因異常

POLG 的基因突變會造成 SANDO，這個症候群也稱為粒線體合併共濟失調症候群 (mitochondrial-associated ataxia syndrome) 簡稱 MIRAS 或脊髓小腦共濟失調癲癇症候群 (spinocerebellar ataxia-epilepsy syndrome) 又簡稱 SCAE。產生的症狀包括周邊神經病變 (peripheral neuropathy)、構音困難 (dysarthria)、不自主的運動 (involuntary movement)、肌陣攣 (myoclonus) 和癲癇 (seizures)，偶而也有輕微的精神狀態改變。相關有報導的突變包括 A467T、L304R、R627W、R627Q、W748S、E1143G 和 Q1236H 等。

2. 在 SANDO 症候群中的 Twinkle helicase 基因異常

這個突變基因主要還是跟 adPEO 有關，不過目前有一篇論文描述 Twinkle helicase 基因的突變也會造成隱性遺傳的 SANDO 症候群。

肝病變、腦病變和肌肉病變症候群

1. DGUOK 基因異常在 MDS 病人中造成肝腦病變

DGUOK 是在粒線體中出現的一種酵素，可以將嘍嗒磷酸化。在哺乳類中，有四種酵數負責磷酸化核苷酸，其中兩種在粒線體內，也就是 TK2 和 DGUOK；另外兩種在細胞質中包括 thymidine kinase 1 (TK1) 和 deoxycytidine kinase (DCK)。

當 MDS 患者合併肝腦病變的話，常常會出現肝衰竭、神經損傷、低血糖等症狀，受影響的組織會出現 mtDNA 缺乏。神經方面的損傷包含肌無力、眼球震顫、生長遲緩。因為肝病變是最常出現的症狀，甚至有很多病人必須接受肝臟移植手術。

研究發現患有 DGUOK 基因突變的家族成員中，常會出現肌無力、肝衰竭和乳酸血症。雖然肌

肉的切片中沒有糙紅肌纖維 (ragged-red fibers)，但是肝臟中出現粒線體增生，而且 mtDNA copy 量有明顯的下降。缺乏 DUGOK 功能的病患會有多重器官的影響，但影響最大的還是肝臟跟大腦。

2. Succinyl-CoA synthetase (SUCLA2) 異常在 MDS 病人中造成腦病變和肌肉病變

SUCLA2 是在粒線體基質中的一種酵素，可以在 TCA 循環中將 Succinyl-CoA 和 ADP 轉換成爲 Succinate 和 ATP，而 SUCLA2 也參與了 Krebs 循環。

2005 年，Elpeleg 等在一個回教的家庭中發現了同型的 SUCLA2 基因突變，病患出現了腦病變和 MDS 現象，病人在一出生時就出現了肌無力、聽力障礙，甚至腦部的殼核與尾核都出現異常現象，但肝臟與腎臟卻是完好的。肌肉切片出現糙紅肌纖維 (ragged-red fibers) 表示有粒線體肌肉病變。

3. Polymerase gamma (POLG) 在 MDS 病人中造成肝腦病變

Polymerase gamma (POLG) 基因異常在 MDS 病人中造成肝病變跟腦病變包含 Alpers syndrome。Alpers syndrome 是很少見的一種自體隱性遺傳 MDS 疾病，通常影響年輕的小孩，臨床上的表現有癲癇、皮質盲 (cortical blindness)。相關的基因突變點包括 G848S、W748S、G1681A 和 Glu873Stop，到目前爲止發現的相關基因突變點已經超過 35 個，最常見的是 A467T 突變。

4. Twinkle helicase (PEO1) 在 MDS 病人中造成肝腦病變

Sarzi 等首先發現這個突變基因在 T457I 上，與肝腦病變有關，雖然 Twinkle helicase 突變會造成 mtDNA 的多處斷損而導致 adPEO，不過 T457I 位置上點突變會造成肝腦病變，在致病機轉上仍佔重要的角色。

5. MPV17 protein 在 MDS 病人中造成肝腦病變

MPV17 是存在於粒線體內膜上的蛋白質，雖然

說他的功能尚未明瞭，不過已經證實與 MDS 有關。MPV17 基因是最近才發現的，此基因的缺陷會造成 mtDNA 複製時複合物的不穩定，使得 DNA 的複製產生問題。病人會有肝臟疾病、感覺與運動多重神經病變、白質腦病變 (leukoencephalopathy)、生長遲緩，甚至有代謝性酸中毒的可能。此外，也有報導在納瓦伙族印第安人身上的 P50Q 位置上突變也會造成腦神經和肝病變。

6. RRM2B 在 MDS 病人中造成腦病變和肌肉病變

RRM2B 是在 DNA 複製中扮演著還原核糖體雙磷酸而產生 DNA 複製時所需要的前趨物，可以分爲兩個部分：比較大的 R1 和比較小的 R2。RRM2B 的突變會產生肌無力、癲癇、呼吸窘迫、腎小管病變 (tubulopathy)、嚴重腹瀉和乳糖酸中毒。所有的病人都會產生嚴重的 mtDNA 缺乏，但沒有糙紅肌纖維 (ragged-red fibers)。RRM2B 突變造成的 mtDNA 缺乏症可以看出它對於 mtDNA 的重要性和與粒線體疾病的相關性。

續發性 MDS

MDS 也可能是來自於環境的因素，像是暴露在 nucleoside analogues 或 zidovudine，他們本來是用來治療 HIV 感染或癌症。使用這些藥物的病人，其 MDS 是可逆的，只要停藥之後就會慢慢的恢復。此外，續發性 MDS 也可能來自於病毒性肝炎、鐵沉積病或是慢性肝硬化。

綜 論

人類的 mtDNA 是非常緊密，他的複製是獨立進行不受核染色體複製週期的影響。但是核染色體還是會釋放一些因子來控制 mtDNA 的合成。因爲 mtDNA 的複製還是需要核染色體所產生的一些蛋白質才可以進行，如果核染色體發生的突變還是會影響到 mtDNA 的穩定性而造成 mtDNA 的斷損，如此會產生的症狀包含漸進性外眼肌麻痺 (PEO)、肌肉病變、粒線體神經胃腸腦病變症候群 (MNGIE)、感覺型共濟失調神經病變合併構音障礙及眼球肌運動

麻痺 (SANDO) 和肝腦病變。

MDS 是青少年中一種嚴重的疾病，診斷可以使用粒線體 DNA 與核 DNA 的比值作為一個標準，肌肉切片可以出現糙紅肌纖維 (ragged-red fibers) 但沒有 COX 活性。MDS 病人中其 Complex II 的活性是正常的，但其他的粒線體酵素活性都會降低。特別的是即使呼吸正常時也可能會發生粒線體缺乏症候群。這代表各組織的粒線體 DNA 和活性均不相同。

MDS 已經被證實與十種基因異常最有相關，分別是 ANT1、Twinkle、POLG、POLG2、TP、TK2、DGUOK、SUCLA2、MPV17 和 RRM2B，其他相關的基因有上百種都有可能造成 MDS。由愈來愈多的資訊得知 MDS 可能不是一個少見的疾病，未來的研究方向將會朝向粒線體 DNA 與細胞核 DNA 的交互關係，以提供治療新的方向。

感 謝

作者感謝國科會、長庚紀念醫院及長庚大學長期給予研究計畫的補助和支持。

參 考 文 獻

- Senior AE. ATP synthesis by oxidative phosphorylation. *Physiol Rev* 1988;68:177-231.
- Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative disease, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet* 2005;39:359-407.
- Richter C, Park JW, Ames BN. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:6465-7.
- Krishnan KJ, Reeve AK, Samuels DC, et al. What causes mitochondrial DNA deletions in human cells? *Nat Genet* 2000;40:275-9.
- Wong LJ. Diagnostic challenges of mitochondrial DNA disorders. *Mitochondrion* 2007;7:45-52.
- Smeitink J, van den Heuvel L, DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation. *Nat Rev Genet* 2001;2:342-52.
- Pons R, Andreetta F, Wang CH, et al. Mitochondrial myopathy simulating spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol* 1996;15:153-8.
- He L, Chinnery PF, Durham SE, et al. Detection and quantification of mitochondrial DNA deletions in individual cells by real-time PCR. *Nucleic Acids Res* 2002;30:e68.
- Spinazzola A, Zeviani M. Disorders of nuclear-mitochondrial intergenomic signaling. *Gene* 2005;354:162-8.
- Kaukonen J, Juselius JK, Tiranti V, et al. Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science* 2000;289:782-5.
- Spelbrink JN, Li FY, Tiranti V, et al. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nat Genet* 2001;28:223-31.
- Suomalainen A, Majander A, Haltia M, et al. Multiple deletions of mitochondrial DNA in several tissue of a patient with severe retarded depression and familial progressive external ophthalmoplegia. *J Clin Invest* 1992;90:61-6.
- Deschauer M, Kiefer R, Blakely EL, et al. A novel Twinkle gene mutation in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia. *Neuromuscul Disord* 2003;13:568-72.
- Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A, et al. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet* 2001;28:211-2.
- Longley MJ, Clark S, Yu Wai Man C, et al. Mutant POLG2 disrupts DNA polymerase gamma subunits and causes progressive external ophthalmoplegia. *Am J Hum Genet* 2006;78:1026-34.
- Leshinsky-Silver E, Michelson M, Cohen S, et al. A defect in the thymidine kinase 2 gene causing isolated mitochondrial myopathy without mtDNA depletion. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:309-13.
- Saada A, Shaag A, Mandel H, et al. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 2001;29:342-4.
- Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999;283:689-92.
- Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000;47:792-800.
- Van Goethem G, Luoma P, Rantamaki M, et al. POLG mutations in neurodegenerative disorders with ataxia but no

- muscle involvement. *Neurology* 2004;63:1251-7.
21. Hudson G, Deschauer M, Busse K, et al. Sensory ataxic neuropathy due to a novel C10orf2 mutation with probable germline mosaicism. *Neurology* 2005;64:371-3.
 22. Mandel H, Szargel R, Labay V, et al. The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet* 2001;29:337-41.
 23. Elpeleg O, Miller C, HersHKovitz E, et al. Deficiency of the ADP-forming succinyl-CoA synthase activity is associated with encephalomyopathy and mitochondrial DNA depletion. *Am J Hum Genet* 2005;76:1081-6.
 24. Davidzon G, Mancuso M, Ferraris S, et al. POLG mutations and Alpers syndrome. *Ann Neurol* 2005;57:921-3.
 25. Sarzi E, Goffart S, Serre V, et al. Twinkle helicase (PEO1) gene mutation causes mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol* 2007;62:579-87.
 26. Karadimas CL, Vu TH, Holve SA, et al. Navajo neurohepatopathy is caused by a mutation in the MPV17 gene. *Am J Hum Genet* 2006;79:544-8.
 27. Wong LJ, Brunetti-Pierri N, Zhang Q, et al. Mutations in the MPV17 gene are responsible for rapidly progressive liver failure in infancy. *Hepatology* 2007;46:1218-27.
 28. Bornstein B, Area E, Flanigan KM, et al. Mitochondrial DNA depletion syndrome due to mutations in the RRM2B gene. *Neuromuscul Disord* 2008;18:453-9.
 29. McComsey G, Bai RK, Maa JF, et al. Extensive investigations of mitochondrial DNA genome in treated HIV-infected subjects: beyond mitochondrial DNA depletion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:181-8.
 30. Schapiro A. Mitochondrial disease. *Lancet* 2006;368:70-82.
 31. Suomalainen A, Kaukonen J. Diseases caused by nuclear genes affecting mtDNA stability. *Am J Med Genet* 2001;106:53-61.
 32. Vu TH, Sciacco M, Tanji K, et al. Clinical manifestations of mitochondrial DNA depletion. *Neurology* 1998;50:1783-90.
 33. Hargreaves P, Rahman S, Guthrie P, et al. Diagnostic value of succinate ubiquinone reductase activity in the identifica-