جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقاله پژوهشی

جهش‌های جدید در ۲۲ژن tRNA میتوکندریایی در بیماری آلزایمر

سمیرا شیبانی نیا[۱]، پریسا آزادفر[۱]، لیلا اکبری[۱]، فرهاد عصارزادگان [۲]، مسعود هوشمند[۳*]

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران
۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان امام حسین(ع) تهران
۳- پژوهشکده ملی مهندسی ژنتیک و زیست فن آوری تهران

چکیده

بیماری آلزایمر مهمترین شکل زوال عقل در افراد مسن است که تاثیر متقابل ژن‌ها و محیط در شکل گیری آن نقش دارد. نقش جهش‌های میتوکندریایی در بیماری‌های مختلف فساد عصبی اثبات شده که برخی از این جهش‌ها به ظن قوی سبب بیماری آلزایمر در الگوی وراثت مادری آن هستند که به صورت غیر مندلی به ارث می‌رسد.

همه ژن‌های tRNA میتوکندریایی در ۲۴ بیمار و ۵۰ نمونه سالم به عنوان کنترل با روش توالی یابی مورد آزمایش قرار گرفت. ۱۵ تغییر در ژن‌های مختلف tRNA میتوکندریایی یافت شد. ۱۱ تغییر پلیمورفیسم بود. ۴ تغییر C1631A،T1633A (در tRNA والین)، T14723C , 14704C (در tRNA گلوتامات) به عنوان جهش بیماریزا طبقه بندی شدند چون به صورت هتروپلاسمی در بیماران دیده شده، توالی محتوی این جهش‌ها در موجودات مختلف حفظ شده است، قبلا گزارش نشده و در نمونه‌های کنترل دیده نشده اند. پلی مورفیسم A12308G در۸ بیمار در tRNA لوسین یافت شد. این تغییر در بیماری‌های مختلف فساد عصبی و نیز در نمونه‌های کنترل گزارش شده است.

بر این باوریم که این تغییرات ممکن است اثر بیماریزایی در بیماری آلزایمر داشته یا به عنوان صدمه ثانویه در روند بیماری عمل کنند. درصد هتروپلاسمی ممکن است در ایجاد علائم بیماری یا سن شروع بیماری نقش داشته باشد.

واژگان کلیدی: RNA, transfer؛ DNA, Mitochondrial؛ آلزایمر؛ A12308G.

مقدمه

بیماری آلزایمر مهمترین اختلال فساد عصبی در بالغین است. به عنوان نمونه این بیماری خود را با از دست دادن تدریجی و پیش رونده آگاهی و حافظه نشان می‌دهد (۱).

فرایندهای بیماریزایی، صدمات ساختاری و عملکردی را در شکل نورون‌ها ، در محل اتصالات نورونی و بالاخره در مکانیسم مرگ سلولی نشان می‌دهد (۲) ، مثلا اختلال در تنظیم هورمون‌ها (۳و۴و۵و۶) و کاهش ایمنی سلولی و افزایش ایمنی هومورال (۷و۸) گزارش شده است. عوامل متنوع ژنتیکی (۹و۱۰و۱۱و۱۲و۱۳) ، پزشکی (۱۴) و محیطی (۱۵و۱۶و۱۷) فرایندهای وابسته به سن را تنظیم می‌کنند که منجر به تخریب مغز در این بیماری می‌شود (۱۸). مطالعات اپیدمولوژی پیشنهاد می‌کند که افزایش خطر ابتلا به الگو دیررس در فرزندان مادران مبتلا به بیماری آلزایمر بیش از فرزندان پدران مبتلا است که با الگوی وراثت مادری کاملا سازگار است (۱۹و۲۰و۲۱). جهش‌های DNA میتوکندریایی به ظن قوی سبب این بیماری در الگوی وراثت مادری

* مسعود هوشمند، PhD
بخش ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک، تهران، ایران
پست الکترونیک: massoudh@nigeb.ac.ir
تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۵/۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۶/۲

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

آن هستند که به صورت غیر مندلی به ارث می‌رسد (۲۲و۲۳).
غیرعادی بودن عملکرد میتوکندری به انواع و اقسام تغییرات بیماریزایی در این بیماری وابسته است (۲۴و۲۵). بلاس[1] و همکاران (۲۶) اولین کسانی بودند که عنوان کردند صدمه به متابولیسم انرژی جز اساسی در این بیماری است. بسیاری از تحقیقات بر دو آنزیم میتوکندریایی متمرکزند (۲۷و۲۸و۲۹). همچنین تحقیقات کرارا نشان می‌دهند که فعالیت سیتوکروم c اکسیداز در مغز بیماران کاهش می‌یابد (۳۰و۳۱و۳۲). جهش‌های میتوکندریایی همچنین ممکن است نقشی در اختلالات فساد عصبی داشته باشد (۳۳و۳۴). در آلزایمر، آمیلوئید بتا[2] می‌تواند سیستم فسفوریلاسیون اکسیداتیو را در میتوکندری مهار کند (۳۵). فرد مبتلا نوع انحصاری خاصی از جهش‌های ژنوم میتوکندری را به ارث می‌برد که باعث ایجاد زنجیره انتقال الکترون معیوبی می‌شود، این زنجیره صدمه دیده سبب یک سری فرایندهای آسیب رسان آبشاری در اعمال میتوکندری از قبیل تولید DNA و RNA ، تولید انرژی و متابولیسم چربی‌ها شده و بیماری بروز می‌کند (۳۶و۳۷). ژن ۱۶S rRNA میتوکندریایی پپتید عملکردی را کد می‌کند که این پپتید مرگ سلول عصبی را، که به واسطه ژن‌های جهش یافته در الگوی خانوادگی آلزایمر القا شده، سرکوب می‌کند (۳۸). همچنین اگنسپرگر[3] و همکاران (۳۹) پیشنهاد کردند که واریانت A۴۳۳۶G در tRNA گلوتامین خطر ابتلا به آلزایمر را افزایش می‌دهد. در نتیجه تحقیقات بیشتر بر روی ۲۲ ژن tRNA میتوکندریایی ممکن است روند بیماریزایی آلزایمر را در سطح مولکولی روشن سازد.

مواد و روش‌ها

نمونه خون از ۲۴ بیمار ایرانی مبتلا به آلزایمر (۵۲–۷۶ ساله) و ۵۰ فرد سالم به عنوان کنترل (۵۶–۷۵ساله) گرفته شد. کنترل‌ها به صورت تصادفی از بین افرادی انتخاب شدند که علائم بیماری را نداشتند و در خانواده آن‌ها فرد مبتلا وجود نداشت. این افراد توسط نورولوژیست مورد معاینه قرار گرفتند تا هر گونه بیماری زوال عقل و دیگر اختلالات نورونی در آنان رد شود. بیماران تست کامل فیزیکی و سابقه کاملی از علائم و سوابق پزشکی همراه با داروهای مورد استفاده داشتند. آزمایشات کلینیکی توسط نورولوژیست انجام گرفت. همه بیماران و کنترل‌ها در جریان اهداف مطالعه قرار گرفته و فرم رضایت برای بررسی ژنتیکی را امضا کردند. نمونه خون محیطی جمع آوری شد و DNA با استفاده از کیت دیاتوم استخراج DNA ژن فناوران تهران خالص و استخراج شد.
تکثیر ژنی با ۱۲ جفت پرایمر که ۲۲ ژن tRNA را در بر می‌گیرد و شرایط PCR مورد استفاده هوشمند و همکاران (۴۰) ، برروی خون بیماران و کنترل انجام گرفت.
محصولات PCR با پرایمرهای پیشرو یا برگشتی توالی یابی شدند (شرکت کوثر، تهران) و با نمونه‌های کنترل نرم افزار FinchTV مقایسه شدند.

یافته‌ها

۱۵ تغییر در ژن‌های مختلف tRNA میتوکندریایی یافت شد (جدول۱). G709A در tRNA فنیل آلانین، ، C1631A G1719A، T1700C، T1633A و A1811G در tRNAوالین، C5583T درtRNA سرین T10034C ، (UCN) در tRNA گلایسین، G12172A در tRNAهیستیدین، A12308G در tRNA لوسین T14704C ، (CUN) و T14723Cدر tRNA گلوتامات،A15924G و A15951G در tRNA تیروزین و G16129A در ناحیه تنظیمی mtDNA مشاهده شدند. جهش‌های C1631A و T1633A به صورت هتروپلاسمی در ۶ بیمار وجود داشت ولی در نمونه‌های کنترل دیده نشد. جهش‌های T14704C و T14723C(یا A14704G و A14723G) به صورت هتروپلاسمی در۱ بیمار وجود داشت ولی در نمونه‌های کنترل دیده نشد. دیگر تغییرات به صورت هموپلاسمی در بیماران و نمونه‌های کنترل یافت شد.

بحث

جهش در ژن‌های tRNA میتوکندریایی در بیماری‌های عصبی مختلفی گزارش شده اند و خطر پیشرفت روند بیماری آلزایمر به وسیله جهش‌های میتوکندری آشکار شده است. کاترل[4] و همکاران (۴۱) شواهد قوی ارائه کردند که نقص در فعالیت آنزیم‌های اساسی میتوکندری با افزایش سن متناوبا در میتوکندری سلول‌ها رخ می‌دهد و این میتوکندری‌ها ممکن است نقش مهمی در روند این بیماری داشته باشند. کاسکان[5] و همکاران (۴۲) ، نشان دادند که ۶۵ درصد

1. Blass
2. Aβ
3. Egensperger
4. Cottrell
5. Coskun

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

جدول ۱- نتایج

C.AA: change of amino_asids, N: none, P: polymorphism, M: mutation, Ho: homoplasmy, He: hetroplasmy, reported (57)

	Allele	tRNA	C.AA	P	M	Ho	He	reported
1	G709A	F	N	*	-	*	-	*
2	C1631A	V	N	-	*	-	*	-
3	T1633A	V	N	-	*	-	*	-
4	T1700C	V	N	*	-	*	-	*
5	G1719A	V	N	*	-	*	-	*
6	A1811G	V	N	*	-	*	-	*
7	C5583T	S (UCN)	N	*	-	*	-	*
8	T10034C	G	N	*	-	*	-	*
9	G12172A	H	N	*	-	*	-	*
10	A12308G	L (CUN)	N	*	-	*	-	*
11	T14704C	E	N	-	*	-	*	-
12	T14723C	E	N	-	*	-	*	-
13	A15924G	T	N	*	-	*	-	*
14	A15951G	T	N	*	-	*	-	*
15	G16129A	-	N	*	-	*	-	*

بیماران مبتلا در مغزشان جهش T414G دارند ولی این جهش در کنترل‌ها دیده نشد. جهش‌های نقطه ای در رمز ۳۳۱ زیر واحد دوم NADH دهیدروژناز در مغز ۱۰ بیمار از ۱۹ بیمار مبتلا به آلزایمر وجود داشت در حالی که در ۱۱ نمونه سالم نبود (۴۳). حذف ۴۹۷۷ جفت باز از mtDNA در ارتباط با تولیدات زنجیره انتقال الکترون و بیان منگنز سوپراکسید دسموتاز در سلول‌های تومور معدی است (۴۴). نقص در mtDNA با پیر شدن ارتباط دارد، جهش‌های خاص در ژن‌های میتوکندری شناسایی شده اند که زمینه و زیربنایی برای بیماری آلزایمرهستند (۴۵و۴۶و۴۷و۴۸).هاپلوگروه‌های mtDNA ممکن است با یکدیگر طوری عمل کنند که سبب افزایش نفوذ بیماری آلزایمر شود (۴۹).

پلیمورفیسم A12308G در ۸ بیمار در tRNA لوسین (شکل ۲) یافت شد، این تغییر در تعدادی از نمونه‌های کنترل (۴۰) و تعدادی از بیماری‌ها گزارش شده است، مثل: بیماری CPEO[6] (۵۰و۵۱)، بیماری Storke (۵۲)، بیماری پارکینسون (۵۳) و بیماری کاردیومیوپاتی (۵۴و۵۵). پلیمورفیسم A12308G در ارتباط با افزایش خطر پیشرفت روند بیماری‌های فساد رنگیزه ای شبکیه، قد و قامت کوتاه، ناراحتی در بلع[7] و نقایص هدایتی در قلب است. این جهش همچنین درهاپلوگروه‌های mtDNA عمل می‌کند. این‌هاپلوگروه‌ها ممکن است بیان کلینیکی انسفالومیوپاتی میتوکندریایی را تنظیم کنند که ناشی از حذف‌های بزرگ در mtDNA است(۵۶). احتمالا این تغییر صدمه ثانویه ایست که با دیگر جهش‌های هسته ای یا میتوکندری

6. chronic progressive external ophthalmoplegia
7. dysphasia-dysarthria

همراه می‌شود.

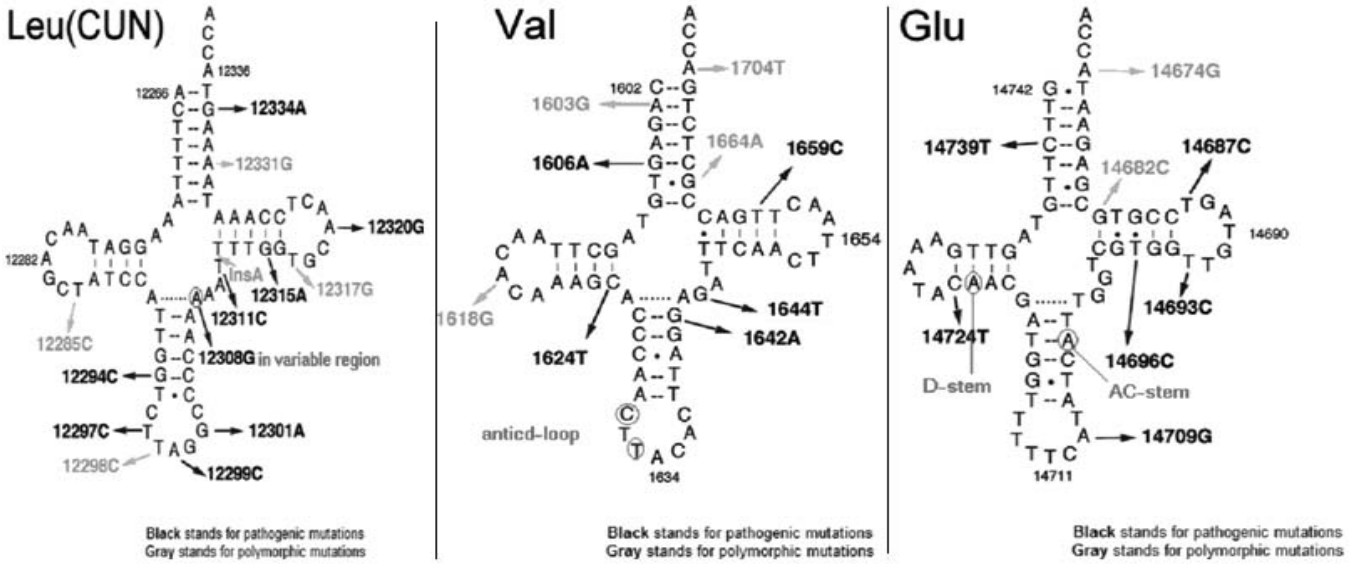
دو تغییر C1631A و T1633A در ۶ بیمار و در حباب ضد رمز tRNA والین (شکل۲) دیده شد که به صورت هتروپلاسمی و در تمام ۶ بیمار با هم همراه بودند. در نمونه‌های کنترل وجود نداشت و در گذشته گزارش نشده اند. همچنین توالی حاوی این نوکئوتیدها در گونه‌های مختلف حفظ شده اند (شکل۱). جهش T14704C در ساقه AC و T14723C در ساقه D در tRNA گلوتامات (شکل۲) دیده شد که به صورت هتروپلاسمی و در یک بیمار با هم همراه بودند. در نمونه‌های کنترل وجود نداشت و در گذشته گزارش نشده اند. همچنین توالی حاوی این نوکئوتیدها در گونه‌های مختلف پستانداران حفظ شده‌اند (شکل۱). بنابراین بر این باوریم که این تغییرات ممکن است اثر بیماریزایی در بیماری آلزایمر داشته یا به عنوان صدمه ثانویه در روند بیماری عمل کنند. درصد هتروپلاسمی ممکن است در ایجاد علائم بیماری یا سن شروع بیماری نقش داشته باشد.

Human	CCCAACTTACACTTAGG
Patient	CCCAAATAACACTTAGG
Gorilla	CCCAACTTACACTTAGG
Xenopus	CCTAGCTTACACTGAGA
Anguilla	TCTACCTTACACTGAGA

Human	CAACGATGGTTTTCATATCAT
Patient	CGACGATGGTTTTCATATCGT
Gorilla	CAACGATGGTTTTCATATCAT
Lemur	CAACGATGGTTTTCATATCAT
Cattle	CAACGATGGTTTTCATATCAT
Rhinoceros	CAACGATGGTTTTCATATCAT

Up: Conserved sequence in tRNA Val. (C1631A and T1633A)
Down: Conserved sequence in tRNA Glu. (A14704G and A14723G)

شکل۱: توالی‌های حفظ شده.



tRNA Leu (CUN) (A12308G),
tRNA Val (C1631A and T1633A),
tRNA Glu (A14704G and A14723G).

شکل۲: tRNA میتوکندریایی.

References

1. Mucke L. Alzheimer disease. Nature. 2009; 461:895-897
2. Heininger K. A unifying hypothesis of Alzheimer's disease II. Pathophysiological processes. Human psychopharmacology 1999; 14:525-581
3. Chan-palay V, Lang W, Allen YS, et al. Cortical neurons immunoreactive with antisera against neuropeptide Y are altered in Alzheimer's-type dementia. J Camp Neura 1985; 238:390-400
4. Touitou Y, Haus E. Ageing of the human endocrine and neuroendocrine time structure. Ann N Y Acad Sci 1994; 719: 378-397
5. Martel JC, Alagar R, Robitaille T, et al. Neuropeptide Y receptor binding sites in humen brain; possible alteration in Alzheimer›s disease. Brain Res 1990; 519:228-235
6. Jacques D, Dumont Y, Tong Y, et al. Neuropeptide Y receptors in the human brain: gene expression, anatomical localization and possible alteration in Alzheimer›s disease. Soc Neurosci Abstr 1996; 22:1549
7. Antonaci S, Garofalo AR, Chicca C, et al. Senile dementia, Alzheimer type: a distinct entity in the immunosenescence? J Clin Lab Anal 1990; 4:16-21
8. Huberman M, Sredni B, Stern L, et al. IL2 and IL6 secretion in dementia: correlation with type and severity of disease. J Neural Sci 1995; 130:161-164
9. Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, et al. Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. Ann Neurol 1984; 15:335-341
10. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. Trends Neurosci 1997; 20:154-159
11. Wisniewski HM, Rabe A. Discrepancy between Alzheimer-type neuropathology and dementia in persons with Down's syndrome. Ann N Y Acad Sci. 1986; 477:247-259
12. Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, et al. Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoproteins. Biochim Biophys Acta 1987; 917:148-161
13. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer's disease Meta Analysis Consortium. JAMA 1997; 278:1349-1356
14. Nee LE, Eldridge R, Sunderland T, et al. Dementia of the Alzheimer type: clinical and family study of 22 twin pairs. Neurology 1987; 37:359-363
15. Van-Duign CM, Clayton DG, Chandra V, et al. Interaction between genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease: a reanalysis of case-control studies. Genet Epidemiol 1994; 11:539-551
16. White HK, Levin ED. Four week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's disease. Psychopharmacology 1999; 143:158-165
17. Hendrie HC, Hall KS, Ogunniyi A. Alzheimer's disease, genes and environment: the value of international studies. Can J Psychiatry 2004; 49:92-99
18. Heininger K. A unifying hypothesis of Alzheimer's disease III. Risk factors Human psychopharmacology 2000; 15:1-70
19. Cohen D, Eisdorfer C, Leverenz J. Alzheimer's disease and maternal age. J Am Geriatr Soc 1982; 30:656-659
20. Duara R, Lopez-Alberola RF, Barker WW, et al. A comparison of familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology 1993; 43:1377-1384
21. Edland SD, Silverman JM, Peskind ER, et al. Increased risk of dementia in mothers of Alzheimer's disease cases: evidence for maternal inheritance. Neurology 1996; 47:254-256
22. Giles RE, Blanc H, Cann HM, et al. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77:6715-6719
23. Hamblet NS, Castora FJ. Elevated levels of the Kearns-Sayre syndrome mitochondrial DNA deletion in temporal cortex of Alzheimer's patients. Mutation Res-Fundamental Molec Mech Mutagenesis 1997; 370:253-262
24. Castellani RJ, Smith MA. Role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. Journal of neuroscience research 2002; 70:357-360
25. Russell H, Swerdlow RH. Mitochondrial DNA-related mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. Arch Pathol Lab Med 2002; 126:271-280
26. Blass JP, Gibson GE. Cerebrometabolic aspects of delirium in relationship with dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10:335-338
27. Blass JP, Brown AM. Lower activity of Kerbs cycle enzymes than of electron transport in human brain: disease implication. Neurobiol Aging 2000; 21:81-85
28. Reichmann H, Florke S, Hebenstreit G, et al. Analyses of energy metabolism and mitochondria genome in post-mortem from patients with Alzheimer's disease. J Neuol.1993; 240:377-380
29. Blass JP. The mitochondrial spiral: an adequate cause of dementia in Alzheimer syndrome. Ann N Y Acad Sci 2000; 924:170-183
30. Kish SJ, Bergeron C, Rajput A, et al. Brain cytochrome oxidase in Alzheimer's disease. J Neurochem 1992; 59:776-779
31. Mutisya EM, Bowling AC, Beal MF. Control cytochrome oxidase activity is reduced in Alzheimer's disease. J Neurochem 1994; 63:2179-2184
32. Parker WD, Parks J, Filley CM. Electron transport chain dejects in Alzheimer's disease brain. Neurology 1994; 44:1090-1096
33. Graeber MB, Muller U. Recent developments in the molecular of mitochondrial disorder. Journal of Neurological Sciences 1998; 153:251-263

34. Elson JL, Herrnstadt C, Preston G, et al. Does the mitochondrial genome play a role in the etiology of Alzheimer's disease? Hum Genet 2006; 10:1-14
35. Schapira AHV. Mitochondrial disease. The Lancet 2006; 368:70-82
36. Swerdlew RH, Khan SM. A mitochondrial cascade hypothesis for sporadic Alzheimer's disease. Medical Hypothesis 2004; 63:8-20
37. Swerdlew RH, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: an update. Experimental Neurology 2009; 218:308-315
38. Maximov V, Martynenko A, Hunsmann G, et al. Mitochondrial 16S rRNA gene encodes a functional peptide a potential drug for Alzheimer's disease and target cancer therapy. Medical Hypothesis 2002; 59:670-673
39. Egensperger R, Kosel S, Schnopp NM, et al. Association of the mitochondrial tRNA A4336G mutation with Alzheimer's and Parkinson's diseases. Neuropathology and Applied Neurology 1997; 23:315-321
40. Houshmand M, Larsson NG, Holme E, et al. Automatic sequencing of mitochondrial tRNA genes in patients with mitochondrial encephalomyopathy. Biochim Biophys Acta 1994; 1226:49-55
41. Cottrell DA, Johnson MA, Blakely EL. Mitochondrial enzyme-deficient hippocampal neurons and choroidal cells in AD. Neurology 2001; 57:260-264
42. Coskun PE, Beal MF, Wallace DC. Alzheimer's brains harbor somatic mtDNA control-region mutation that suppress mitochondrial transcription and replication. Pnas 2004; 101:10726-10731
43. Lin FH, Lin R, Wisniewski HM, et al. Detection of mutation in codon 331 of mitochondrial NADH dehydroghenase subunit 2 in Alzheimer's disease. Biochemical and biophysical research communications 1992; 182:238-247
44. Wang J, Lu Y. Mitochondrial DNA 4977 bp deletion with reactive oxygen species production and manganese superoxide dismutase expression in gastric tumor cells. Chin Med J 2009; 122:431-436
45. Graeber MB, Grasbon-Frodl E, Eitzen UV, et al. Neurodegeneration and aging: role of second genome. Journal of Neuroscience Research 1998; 52:1-6
46. Van-Derwalt JM, Nicodemous KK, Martin ER, et al. Mitochondrial polymorphism significantly reduce the risk of Parkinson disease. Am. J. Hum. Genet 2003; 72:804-811
47. Eckert A, Keil U, Marques CA, et al. Mitochondrial dysfunction, apoptotic cell death and Alzheimer's disease. Biochemical Pharmacology 2003; 66:1627-1634
48. Trimmer PA, Swerdlew RH, Parks JK, et al. Abnormal mitochondrial morphology in sporadic Parkinson's and Alzheimer's disease cybrid cell line. Experimental Neurology.2000; 162:37-50
49. Fesahat F, Houshmand M, Shafa Shariat Panahi M, et al. Do Haplogroups H and U Act to Increase the Penetrance of Alzheimer's Disease? Cellular and Molecular Neurobiology 2006; 27:329-334
50. Lauber J, Marsac C, Kadenbach B, et al. Mutations in mitochondrial tRNA genes: a frequent cause of neuromuscular diseases. Nucleic Acids Res 1991; 7:1393-1397
51. Van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. Nat Genet 1992; 5:368-71
52. Pulkes T, Sweeney MG, Hanna MG. Increased risk of stroke in patients with the A12308G? Polymorphism in mitochondria. Lancet 2000; 356:2068-2069
53. Grasbon-Frodl EM, Kosel S, Sprinzl M, et al. Two novel point mutations of mitochondrial tRNA genes in histologically confirmed Parkinson disease. Neurogenetics 1999; 2:121-127
54. Castro MG, Huerta C, Reguero JR, et al. Mitochondrial DNA haplogroups in Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy. International Journal of Cardiology 2006; 112:202-206
55. Zifa E, Theotokis P, Kaminari A, et al. A novel G3337A mitochondrial ND1 mutation related to cardiomyopathy cosegregates with tRNALeu(CUN) A12308G and tRNAThr C15946T mutations. Mitochondrion 2008; 8:229-236
56. Crimi M, Del Bo R, Galbiati S, et al. Mitochondrial A12308G polymorphism affects clinical features in patients with single mtDNA macrodeletion. European Journal of Human Genetics 2003; 11:896-898
57. http://www.mitomap.com