

线粒体单体型与线粒体相关的人类疾病*

卓越¹⁾ 周玲娜¹⁾ 滕丽莎¹⁾ 王建峰¹⁾ 袁梦萍¹⁾ 唐霄雯²⁾ 郑斌娇²⁾ 薛凌^{2)**}

(¹⁾浙江省医学遗传学重点实验室, 温州 325035; (²⁾温州医科大学 Attardi 线粒体生物医学研究院, 温州 325035)

摘要 线粒体是一种拥有自身遗传体系的半自主细胞器, 它的遗传物质线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)随着人类的迁移、隔离、进化而形成了广泛的线粒体基因组多态性, 同一祖先所具有的一些相同 mtDNA SNP 位点的集合称为线粒体单体型。不同的线粒体单体型会在一定程度上影响线粒体功能, 从而影响整个细胞的生长, 并在某些情况下导致一些个体的病变, 例如 Leber 遗传性视神经病变、母系遗传性耳聋、II 型糖尿病、帕金森以及各种癌症等复杂疾病。本文列举总结了线粒体相关疾病及其与线粒体单体型如 A、B、D、F、G、H、J、K、M、N、T、U、Y 及一些有特点的多态位点如 G11778A、A1555G、T3394C、G10398A 等的相关性。

关键词 线粒体, 线粒体单体型, 多态性位点, 线粒体疾病
学科分类号 R34, R394

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0202

1 线粒体与线粒体单体型

线粒体是一种半自主细胞器, 拥有自身的遗传体系和遗传物质线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)^[1]。与核基因组不同的是, 线粒体基因组不能重组。随着时间推移, 不同地域的亚人种之间相互隔离, 形成了广泛的线粒体基因组多态性。来自同一祖先具有一些相同线粒体 DNA SNP(single nucleotide polymorphisms)位点的集合称为线粒体单体型(mitochondrial haplotype), 它们组成了线粒体多态树的主要分支, 并以发现的先后对照字母的顺序命名(A~Z)^[2-3]。欧洲人种几乎很专一地分布在 H、I、J、K(已被视作 U 的亚群^[4]), U、V、W 和 X 这 8 种(实质上是 7 种)单体型中, 而单体型 A、B、C、D、F、G 和某些大型单体型 M 和 N 的亚型等则是亚洲人种的特征, 单体型 A、B、C、D 通常属于美洲本土人种, 单体型 L0、L1、L2、L3 通常属于非洲人种^[5-6]。

不同的线粒体单体型携带者之间存在着不同的线粒体氧化和产热特性, 即线粒体单体型可能与 ATP 电子合成分布有关^[7]。这种差异可能是由不同个体的不同 ATP/ROS 水平和温度之间的电子分布模式造成的。此外, 线粒体的增殖在一定程度上也

会被线粒体单体型影响。Burgstaller 等^[8]提出, mtDNA 的增殖差异仅取决于单型型的不同, 而与其他任何病理突变导致的特异性隔离无关。

2 线粒体单体型与 Leber 遗传性视神经病变

Leber 遗传性视神经病变(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)是一种较明确的母系遗传性疾病。1988 年, Wallace 等首次发现 LHON 是由 mt-ND4 基因的点突变 G11778A 引起。随后, 另外两个 LHON 原发致病突变(G3460A 和 T14484C)也被相继报道^[9]。Ji 等^[10]的研究表明, mt-ND1 基因也是 LHON 相关的突变热点。经过大量系统性研究, 世界各地已发现 60 多个 mtDNA 突变与 LHON 发病密切相关^[4], 且绝大多数 LHON 患者只携带该病 3 个 mtDNA 原发突变(即 G11778A、G3460A 和 T14484C)中的一个。

* 国家青年自然科学基金(31401070, 31100903), 浙江省卫生厅医药卫生科学研究基金(2015KYB235), 温州医科大学科研发展基金(QTJ13017)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0577-86699659, E-mail: docxl2008@163.com

收稿日期: 2016-06-21, 接受日期: 2016-10-20

Torroni 等^[11](1997 年)和 Carelli 等^[12](2006 年)通过对意大利人的研究发现, 线粒体单体型 J 的亚型 J1 会增加 G11778A 突变携带者的 LHON 外显率, 而 J2 则会增加 T14484C 突变携带者的 LHON 外显率. Hudson 等^[13]通过对 159 个视神经病变家系的 3 613 例患者的研究发现, 线粒体单体型 H 可以降低 G11778A 突变携带者的 LHON 外显率. Ji 等^[14]在东亚人群的研究中发现, 线粒体单体型 M7b1'2 是 G11778A 突变携带者 LHON 发病的危险因素, 而 M8a 则是保护因素; 他们的另一项^[15]对 16 个汉族家系中携带 G3460A 突变的 295 例 LHON 患者的分析表明, 单体型 A、B、M, 以及特异单体型突变 tRNA^{Ser}(AGY) A12223G, tRNA^{Thr} G15927A 和 tRNA^{Glu} A14693G 会增加 LHON 的外显率. 孟祥娟等^[16]对来自全国不同地区的 51 例携带 T14484C 突变的先证者及其家系成员进行分析, 发现线粒体单体型 A、F 和 M10a 会增加 T14484C 突变携带者的 LHON 外显率.

3 线粒体单体型与母系遗传性耳聋

耳聋是人类常见疾病, 有 50% 以上耳聋患者的致病因素为遗传因素(母系遗传性耳聋, maternal hereditary hearing loss, MHL), 其中包括了线粒体遗传(mtDNA 遗传)^[17]. 位于线粒体 12S rRNA 上的 A1555G 和 C1494T 突变与非综合征型耳聋和氨基糖苷类抗生素致聋相关, 其他修饰因子(包括线粒体单体型和核修饰基因)也在线粒体 12S rRNA A1555G 或 C1494T 突变相关的耳聋表型表达上起协同作用. 此外, 非综合征耳聋也可能与位于 tRNA^{Ser}(UCN) 基因上的 T7511C、T7510C、7472insC、A7445C、A7445G 和 G7444A 突变有关^[18].

Finnilä 等^[19]发现, 线粒体单体型 H 下的 A4336G 位点在母系遗传性感音神经聋患者中出现的频率较高. Lu 等^[20]对 1 742 名听力受损的中国汉族儿童和其中 69 名氨基糖苷类药物诱导型非综合征耳聋患儿的家系进行针对性分析, 发现单体型 D 携带者在患者中占 40.6%, 在健康组中却只占了 25.8%. 而携带单体型 B 的家系在听力受损方面具有更高的外显率. 此外, 线粒体单型型的特定突变: 如单体型 B5b G159276A, 单体型 F2 T12338C, 单体型 B4 G74446A, 单体型 D4 T5802C、T10454C、C12224T 和 G116966A, 单体型 C G58216A, 单体型 Y2 和单体型 F A14693G 等都可能提高听力损失的外显率. Kato 等^[21]在对日本人的

研究中发现线粒体单体型 D4b, 尤其是亚单体型 D4b2 特有的 C1382A 位点会影响 12S rRNA 的功能, 它可能与遗传性聋表型的修饰有关. Ying 等^[22]结合了其他学者和 11 个汉族家系的研究, 指出在 A1555G 突变的亚洲人群中, 线粒体单体型 B 与耳聋外显率的增加具有相关性.

4 线粒体单体型与 II 型糖尿病

II 型糖尿病(type II diabetes mellitus, T2DM)由遗传及后天获得性因素共同引起^[23]. 目前, 已发现多种基因异常所致的单基因突变糖尿病, 其中以线粒体基因突变导致的糖尿病最为多见. 赵青等^[24]报道, mtDNA T3394C 突变在中国汉族 T2DM 人群中的发生率明显高于正常对照人群. 韩睿等^[25]发现云南地区汉族人群的 T2DM 发病及胰岛素抵抗现象同 mtDNA T16189C 有关.

Fuku 等^[26]通过对 2 021 例 T2DM 患者研究, 发现线粒体单体型 N9a 与抵抗或易感 II 型糖尿病有联系. 李伟等^[27]对中国 219 例 T2DM 患者进行了线粒体 DNA 全基因组测序分析, 发现单体型 G2a 和 B0a 携带人群的糖尿病发病风险会大大提高. Hwang 等^[28]指出, 线粒体单体型会引发韩国人和日本人 T2DM 的遗传易感性. 他们发现, 线粒体单体型 D5 和 F 同 T2DM 发病风险的增加有关, 而单体型 N9a 则与该病的发病风险降低有一定联系. 与抗 T2DM 的线粒体单体型 N9a 相比, 携带单体型 F 的 T2DM 易感人群表现出氧化磷酸化的下调和糖酵解的上调. 这些结果表明, mtDNA 变异常能够通过影响核基因来调节线粒体功能或细胞功能. T2DM 相关的线粒体单体型引起的线粒体功能受损可以被核基因组修正, 而某些情况下的核缺陷修正会导致糖尿病的发生.

5 线粒体单体型与肿瘤

Bai 等^[29]在对欧裔美洲女性的研究中指出, 单体型 K(含 G9055A、A10938G 和 T16519C 这 3 个 SNP 位点)的携带者具有更高的乳腺癌(mammary cancer, MC)患病风险, 而单体型 U(含 T3198C、G13708A)携带者的乳腺癌患病风险会降低. Fang 等^[30]在温州地区发现, 大型单体型 M 及其亚单体型 D5 会导致乳腺癌发病风险增加, 而单体型 D4a 则与甲状腺癌(thyroid cancer, TC)发病风险增加有关. Grzybowska-szatowska 等^[31]针对波兰人乳腺癌的研究中意外发现某个罹患致死性小儿线粒体脑肌

病病人的 A12308G(线粒体单体型 U)只出现在其癌细胞当中, 并认为不能排除多态性位点可以利用 tRNA 的二级或三级结构来诱发线粒体机能障碍的可能性. Tipirisetti 等^[32]发现了乳腺癌发病风险和单体型 M5 之间存在显著关联, 并确立了乳腺癌病人的 mtDNA 生殖系(Germ-line)变异模型, 这将有助于理解线粒体变异在乳腺癌病理生理学上所起的作用. Blein 等^[33]利用 iCOGS 数列(ICOGS Array)将拥有 BRCA1/2 修饰基因的 22 214 个(11 421 个表型受影响, 10 793 个不受影响)突变携带者分为 129 个线粒体多态位点进行研究, 结果表明线粒体单体型 T1a1 可以影响 BRCA2 突变携带者的乳腺癌发病风险. 同时, 他们在针对 3 个潜在的易患病位点(T9899C、G11812A 和 G13708A)的分析中发现, G13708A 同家族性乳腺癌有明显的负相关性.

Li 等^[34]针对太行山和潮汕地区人群的研究指出, 线粒体单体型 D 的携带者特别是其亚型 D4a 和 D5a 的携带者易患食道癌(esophageal cancer, EC)(太行山地区人群的单体型 D4a 和 D5, 潮汕地区人群的单体型 D 和 D5). Wei 等^[35]将中国胃癌(gastric cancer, GC)患者与健康人进行联合分析, 发现他们各自 mtDNA D-loop 区的单核苷酸重复序列 D310 和 SNP 位点 D16521 的遗传异质性明显不同, 并且 D16521 的遗传同质性与胃癌的组织学分级有关, 证明二者与胃癌患病间存在显著关联.

Jandova 等^[36-37]在皮肤恶性肿瘤细胞中发现, 线粒体 tRNA^{Arg} 的 mt-Tr 等位基因会受紫外线诱导而产生不稳定性. 含有 9821insA 的单体型细胞系的增值速率明显上升, 同时该细胞系被赋予了抗紫外线细胞凋亡的能力. 这些变化与肿瘤细胞的现象一致, 充分支持了线粒体单体型在癌症中起到的作用.

6 线粒体单体型与帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种多发于中老年人的神经系统退行性疾病. Kirchner 等^[38]对 84 个新发病例进行全基因测序, 发现 mtDNA 的 T4216 突变与 PD 发病有一定联系. Joelle 等^[39]通过分析 609 个帕金森白人患者, 发现具有 10 398G 多态位点的线粒体单体型 J 或 K 的个体相对于线粒体单体型 H 的个体而言, 帕金森病的相对发病风险显著减少, 另外, 多态性位点 9055A 对女性患者的发病具有保护作用. Takasaki 等^[40]在对 96 个日本 PD 患者的研究中发现帕金森病主要跟单体型 M7a、M7b2、B4e 和 B5b 有关. Chen 等^[41]针对中国汉族人的研究指出, 线粒体单体型 B 携带者的帕金森患病风险较低, 而单体型 D 的个体患病风险较大. Liou 等^[42]通过比较 725 个帕金森患者, 并对 110 个具有不同单体型的个体进行 mtDNA 全基因测序分析发现, 单体型 B5 下得 G8584A 或 A10398G 突变降低了患帕金森病的风险.

Table 1 Check list of mitochondrial haplotypes and mitochondrial diseases

表 1 线粒体单体型与线粒体相关疾病的对照表

疾病种类	线粒体单体型	
	风险因子	保护因子
Leber 遗传性视神经病变	A B F J1 J2 M M7B1'2 M10a	H M8a
母系遗传性耳聋	B B4 B5b C D D4 D4b F2 H Y2	
II 型糖尿病	B0a D5 F G2a	N9a
乳腺癌	D5 K M M5 T1a1	U
甲状腺癌	D4a	
食道癌	D D4a D5a	
帕金森病	B4e B5b D H M7a M7b2	B B5 J K
弱精子症	T	H
肥厚性心肌病	T	
代谢综合症	N9a	
子宫内膜异位症	M5	
哮喘	U	

7 线粒体单体型与其他疾病

Ruiz-Pesini 等^[43]在西班牙收集的白种人精液样本中发现, 线粒体单体型 H 较多地出现在正常人群中, 而在弱精子(asthenospermia)组中线粒体单体型 T 的比例相当高. Coto 等^[44]分析了 9 个西班牙人携带的常见欧洲单体型, 发现单体型 T 独有的 A1336G 突变与西班牙肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HC)发病风险有重大关联. Tanaka 等^[45]对 871 例代谢综合征患者的分析研究显示, 日本女性的单体型 N9a 与代谢综合征(metabolic syndrome, MS)抵抗有显著关联. Govatati 等^[46]在对南印度人群的研究指出, 单体型 M5 下的 A13603G 突变会引起电子传递链障碍和 ROS 升高等线粒体和 / 或细胞功能紊乱, 从而影响子宫内膜异位症(endometriosis)的发病. Zifa 等^[47]首次揭示了线粒体基因组于哮喘(asthma)病因中的作用, 27.6% 的哮喘患者属于单体型 U, 且疾病越严重该单体型在患者中出现的频率越高.

8 展 望

近年来, 线粒体基因和核基因的相互作用, 线粒体单体型和人类进化, 线粒体对适应环境的突变等重大谜题正逐渐被揭开. 目前相当多的线粒体单体型实验结果仅仅体现了细胞实验指标上的宏观统计现象, 而由于线粒体单体型导致的疾病常常存在环境、组织、人种等多方面的耦合特异性, 因此不同实验的结果甚至可能存在冲突的情况, 这就需要对其详细分子机制作进一步研究. 同时, 某些实验对选取的单体型分型过于粗放, 这很可能产生同一分型导致不同疾病的统计结果, 当然也不能否定组织器官存在某种层面的同源性而致病的猜测. 研究结果的运用可以体现在对 mtDNA 序列的筛查上, 能够为复杂疾病的诊疗提供参考, 同时也能指导高危人群预防疾病发作, 实现个体化医疗保健. 另外, 可以为卵细胞核移植辅助技术及相关实验研究提供检查指标, 避免风险因子的传播, 甚至加强保护因子的运用等.

参 考 文 献

- [1] Henze K, Martin W. Evolutionary biology: essence of mitochondria. *Nature*, 2003, **426**(6963): 127-128
- [2] van Oven M, Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum Mutat*, 2009, **30**(2): 386-394
- [3] MITOMAP. A Human Mitochondrial Database. <http://www.mitomap.org>. 2016
- [4] Kivisild T, Shen P, Wall DP, *et al.* The role of selection in the evolution of human mitochondrial genomes. *Genetics*, 2006, **172**(1): 373-387
- [6] Niemi A K, Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet*, 2005, **13**(8): 965-969
- [7] Bradford G, Hill, Gloria A, *et al.* Integration of cellular bioenergetics with mitochondrial quality control and autophagy. *Biol Chem*, 2012, **393**(12): 1485-1512
- [8] Burgstaller J P, Johnston I G, Poulton J. Mitochondrial DNA disease and developmental implications for reproductive strategies. *Molecular Human Reproduction*, 2015, **21**(1): 11-22
- [9] 张阿妹, 姚永刚. Leber 遗传性视神经病变研究进展和挑战. *遗传*, 2013, **35**(2): 123-135
Zhang A M, Yao Y G. *Genetic*, 2013, **35**(2): 123-135
- [10] Ji Y C, Liang M, Zhang J J, *et al.* Mitochondrial ND1 Variants in 1281 Chinese Subjects With Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, **57**(6): 2377-2389
- [11] Torroni A, Petrozzi M, D'Urbano L, *et al.* Tropean-specific mtDNA background plays a role in the expression of Leber hereditary optic neuropathy by increasing the penetrance of the primary mutations 11778 and 14484. *Am J Hum Genet*, 1997, **60**(50): 1107-1121
- [12] Carelli V, Achilli A, Valentino M L, *et al.* Haplogroup effects and recombination of mitochondrial DNA: novel clues from the analysis of Leber hereditary optic neuropathy pedigrees. *Am J Hum Genet*, 2006, **78**(4): 564-574
- [13] Hudson G, Carelli V, Spruijt L, *et al.* Clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial DNA-haplogroup background. *Am J Hum Genet*, 2007, **81** (2): 228-233
- [14] Ji Y, Zhang A M, Jia X, *et al.* Mitochondrial DNA haplogroups M7b1'2 and M8a affect clinical expression of leber hereditary optic neuropathy in Chinese families with the m.11778G>A mutation. *Am J Hum Genet*, 2008, **83**(6): 760-768
- [15] Yan C J, Min L, Zhang J J, *et al.* Mitochondrial haplotypes may modulate the phenotypic manifestation of the LHON-associated ND1 G3460A mutation in Chinese families. *Journal of human genetics*, 2014, **59**(3): 134-140
- [16] 孟祥娟, 朱金萍, 高 敏, 等. 中国人群携带 m.14484T>C 突变的 Leber's 遗传性视神经病变线粒体单体型及多态位点分析. *遗传*, 2014, **36**(4): 336-345
Meng X J, Zhu J P, Gao M, *et al.* *Hereditas*, 2014, **36**(4): 336-345
- [17] Guan M X, Zhao L D. Mitochondrial DNA mutations associated with aminoglycoside ototoxicity. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2006, **4**(2): 98-105
- [18] 杨爱芬, 郑 静, 吕建新, 等. 修饰因子对线粒体 DNA 突变致聋的影响. *中华医学遗传学杂志*, 2011, **28**(2): 165-171
Yang A F, Zheng J, Lü J X, *et al.* *Chin J Med Genet*, 2011, **28**(2): 165-171
- [19] Finnila S, Autere J, Lehtovirta M, *et al.* Increased risk of

- sensorineural hearing loss and migraine in patients with a rare mitochondrial DNA variant 4336A>G in tRNAGln. *J Med Genet*, 2001, **38**(6): 400-405
- [20] Lu J, Qian Y, Li Z, *et al.* Mitochondrial haplotypes may modulate the phenotypic manifestation of the deafness-associated 12S rRNA 1555A>G mutation. *Mitochondrion*, 2010, **10**(1): 69-81
- [21] Kato T, Fuku N, Noguchi Y, *et al.* Mitochondrial DNA haplogroup associated with hereditary hearing loss in a Japanese population. *Acta Oto-Laryngologica*, 2012, **132**(11): 1178-1182
- [22] Ying Z B, Zheng J, Cai Z Y, *et al.* Mitochondrial haplogroup B increases the risk for hearing loss among the Eastern Asian pedigrees carrying 12S rRNA 1555A > G mutation. *Protein Cell* 2015, **6**(11): 844-848
- [23] Park S H, Lindholm B. Definition of metabolic syndrome in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2009, **29**(Suppl 2): 137-144
- [24] 赵青, 张丽容. 线粒体 DNA 的 ND-1 基因 T3394C 突变与糖尿病的关系. *中华医学遗传学杂志*, 2001, **18**(3): 229-230
Zhao Q, Zhang L R, Chinese *J Med Genet*, 2001, **18**(3): 229-230
- [25] 韩睿, 普玲, 董霞, 等. 云南汉族人群线粒体 DNA12026、16189 突变位点与家族性 2 型糖尿病的相关性研究. *中国综合临床*, 2015, **31**(9): 777-781
Han R, Pu L, Dong X, *et al.* *Clinical Med China*, 2015, **31**(9): 777-781
- [26] Fuku N, Park K S, Yamada Y, *et al.* Mitochondrial Haplogroup N9a Confers Resistance against Type 2 diabetes in Asians. *American Journal of Human Genetics*, 2007, **80**(3): 407-415
- [27] 李伟, 沈飞霞, 刘晓婷, 等. 线粒体单体型与 2 型糖尿病的发病风险的关联性研究[R]. 2010 中国青年遗传学家论坛论文摘要汇编
Study on the relationship between mitochondrial haplotype and the risk of type 2 diabetes mellitus, *Genetics and Social Sustainable Development - the Colletion of the 2010 Chinese Youth Geneticist Forum's Article Abstracts*
- [28] Hwang S, Kwak S H, Bhak J, *et al.* Gene expression pattern in trans-mitochondrial cytoplasmic hybrid cells harboring type 2 diabetes-associated mitochondrial DNA haplogroups. *Plos One*, 2011, **6**(7): e22116-e22116
- [29] Bai R K, Leal S M, Covarrubias D, *et al.* Mitochondrial genetic background modifies breast cancer risk. *Cancer Res*, 2007, **67**(10): 4687-4694
- [30] Fang HZ, Shen LJ, Chen T, *et al.* Cancer type-specific modulation of mitochondrial haplogroups in breast, colorectal and thyroid cancer. *BMC Cancer*, 2010, **10**: 421
- [31] Grzybowska-szatowska L, Slaska B. Polymorphisms in genes encoding mt-tRNA in female breast cancer in Poland. *Mitochondrial DNA*, 2012, **23**(2): 106-111
- [32] Tipiriseti N R, Rao K L, Govatati S, *et al.* Mitochondrial genome variations in advanced stage breast cancer: A case-control study. *Mitochondrion*, 2013, **13**(4): 372-378
- [33] Blein S, Bardel C, Danjean V, *et al.* An original phylogenetic approach identified mitochondrial haplogroup T1a1 as inversely associated with breast cancer risk in BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research*, 2015, **17**(1): 1-15
- [34] Li X Y, Guo Y B, Su M, *et al.* Association of mitochondrial haplogroup D and risk of esophageal cancer in Taihang Mountain and Chaoshan areas in China. *Mitochondrion*, 2011, **11**(1): 27-32
- [35] Wei L, Zhao Y, Guo T K, *et al.* Association of mtDNA D-Loop polymorphisms with risk of gastric cancer in Chinese population. *Pathol Oncol Res*, 2011, **17**(3): 735-742
- [36] Jandova J, Shi M, Norman K G, *et al.* Somatic alterations in mitochondrial DNA produce changes in cell growth and metabolism supporting a tumorigenic phenotype. *Biochim Biophys Acta*, 2012, **1822**(2): 293-300
- [37] Jandova K, Eshaghian A, Shi M, *et al.* Identification of a mtDNA mutation hotspot in UV-induced mouse skin tumors producing altered cellular biochemistry. *Journal of Invest Derm*, 2012, **132**(2): 421-428.
- [38] Kirchner S C, Hallagan S E, Farin F M, *et al.* Mitochondrial ND1 sequence analysis and association of the T4216C mutation with Parkinson's disease. *Neurotoxicology*, 2000, **21**(4): 441-445
- [39] van der Walt J M, Nicodemus K K, Martin E R, *et al.* Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease. *Am J Hum Genet*, 2003, **72**(4): 804-811
- [40] Shigeru T. Mitochondrial haplogroups associated with Japanese centenarians, Alzheimer's patients, Parkinson's patients, type 2 diabetic patients and healthy non-obese young males. *J Genet Genomics*, 2009, **36**(7): 425-434
- [41] Chen Y F, Chen W J, Lin X Z, *et al.* Mitochondrial DNA haplogroups and the risk of sporadic parkinson's disease in han Chinese. *Chin Med J (Engl)*, 2015, **128**(13): 1748-1754
- [42] Liou C W, Chuang J H, Chen J B, *et al.* Mitochondrial DNA variants as genetic risk factors for Parkinson Disease. *Eur J Neurol*, 2016, **0**: 1-12
- [43] Ruiz-Pesini E, Lapeña A C, Díez-Sánchez C, *et al.* Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *Am J Hum Genet*, 2000, **67**(3): 682-696
- [44] Castro M G, Huerta C, Reguero J R, *et al.* Mitochondrial DNA haplogroups in Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2006, **112**(2): 202-206
- [45] Tanaka M, Fuku N, Nishigaki Y, *et al.* Women with mitochondrial haplogroup N9a are protected against metabolic syndrome. *Diabetes*, 2007, **56**(2): 518-521
- [46] Govatati S, Tipiriseti N R, Perugu S, *et al.* Mitochondrial genome variations in advanced stage endometriosis: a study in south indian population. *PLoS One*, 2012, **7**(7): 372-378
- [47] Zifa E, Daniil Z, Skoumi E, *et al.* Mitochondrial genetic background plays a role in increasing risk to asthma. *Mol Biol Rep*, 2012, **39**(4): 4697-4708

Mitochondrial Haplotypes and The Human Mitochondrial Diseases*

ZHUO Yue¹⁾, ZHOU Ling-Na¹⁾, TENG Li-Sha¹⁾, WANG Jian-Feng¹⁾, YUAN Meng-Ping¹⁾,
TANG Xiao-Wen²⁾, ZHENG Bin-Jiao²⁾, XUE Ling^{2)**}

¹⁾ Zhejiang Key Laboratory of Medical Genetics, Wenzhou 325035, China;

²⁾ Attardi Institute of Mitochondrial Biomedicine, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

Abstract Mitochondrion is semi-autonomous organelle with genetic system. Through migration, isolation and evolution of human, mitochondrial DNA (mtDNA) formed a wide range of mitochondrial genome polymorphisms. Mitochondrial haplotype is referred to as the set of the same mtDNA SNP loci from a common ancestor. Different mitochondrial haplotypes affect the mitochondrial function to a certain extent, thus affecting the growth of cell, leading to diseases of individuals, such as Leber's hereditary optic neuropathy, maternally inherited deafness, type II diabetes, Parkinson disease and cancer. This review summarized several mitochondrial diseases related to mitochondrial haplotypes (A, B, D, F, G, H, J, K, M, N, R, T, U, Y, etc.) and some special mitochondrial polymorphic sites (G11778A, A1555G, T3394C, G10398A, etc.).

Key words mitochondrion, mitochondrial haplotype, polymorphism, mitochondrial disease

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0202

* This work was supported by grants from The National Natural Science Fund (31401070, 31100903), Medical and Health Science Research Fund of Zhejiang Provincial Health Department (2015KYB235), Wenzhou Medical University Research and Development Fund Project (QTJ13017).

**Corresponding author.

Tel: 86-577-86699659, E-mail: docxl2008@163.com

Received: June 21, 2016 Accepted: October 20, 2016