SID

فیلم های آموزشی

عضویت در خبرنامه

بلاگ مرکز اطلاعات علمی

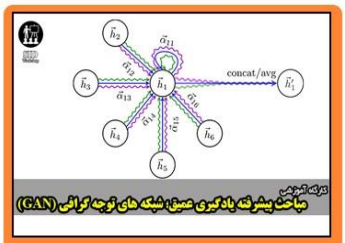
کارگاه های آموزشی

سرویس ترجمه تخصصی

سرویس های ویژه

کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی

کارگاه آنلاین آشنایی با پایگاه های اطلاعات علمی بین المللی و ترفند های جستجو



مباحث پیشرفته یادگیری عمیق؛ شبکه های توجه گرافی (Graph Attention Networks)

کارگاه آنلاین مقاله نویسی IEEE و ISI ویژه فنی و مهندسی

ميتوكندري

دكتر مسعود هوشمند
سرپرست آزمايشگاه ژنتيک پزشکی پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتيک و بيوتکنولوژی
تهران-ايران

ميتوكندري اندامكي ميله اي شكل هست كه صدها از آن در هر سلول انساني حضور دارد. توليد كنندة ATPو كارخانه قدرتمند سلولي است . (١٠)
ميتوكندري يك غشاي خارجي، يك غشاي داخلي ، فضاي ماتريس و يك فضاي داخل غشايي باريك است. زنجيره تنفسي در غشاي داخلي متمركز شده است و شامل ٥ كمپلكس آنزيمي است. (٢،٣، ٤)

كمپلكس I (NADH دهيدروژناز NADH يوبي كونين اكسيدوردوكتاز):
اين كمپلكس NADH را به +NAD اكسيد ميكنند و الكترون به يوبي كونين منتقل ميشود، (كوآنزيم Q كه به يوبي كوئينول تبديل ميشود).

كمپلكس II (سوكسينات دهيدروژناز يا سوكسينات: يوبي كونين اكسيدردوكتاز)
اين كمپلكس قسمتي از سيكل اسيد سيتريك و زنجيره تنفسي است و كمپلكس I سوكسينات را به فومارات اكسيد ميكند و طي اين واكنش FAD به FADH2 احيا ميشود سپس FADH2 به FAD اكسيد ميشود و الكترونها به يوبي كونين منتقل ميشود تا يوبي كونيول را تشكيل دهد.

كمپلكس III (سيتوكروم C ردوكتاز يا يوبي كوئينول سيتوكروم C ردوكتازC)
اين كمپلكس يوبي كوئينول را به يوبي كونين اكسيد مي كند و الكترون را به سيتوكروم C منتقل ميكند.
سيتوكروم Cدر فضاي غشاي داخلي حضور دارد و فقط مرتبط با غشاي داخلي است، سيتوكروم C با كمپلكس III و كمپلكس IV (سيتوكروم C اكسيداز يا فروسيتوكروم C اكسيژن اكسيدوردوكتاز) در قسمت خارجي غشاي داخلي ميانكنش مي كند.

سيتوكروم C اكسيداز يا كمپلكس IV :
سيتوكروم C را اكسيد ميكند و مولكول اكسيژن (O2) را به آب تبديل ميكند.

كمپلكس V(ATP سنتاز):
انرژي گراديان پروتئن عرض غشاي داخلي را در تشكيل ATP به كار مي برد.
بنابراين ميتوكندري انرژي گلوكز، اسيدهاي چرب و آمينواسيد را رها مي سازد، در اين فرآيند ميتوكندريها براي سوخت، ٩٠ درصد از اكسيژن استنشاقي را مصرف ميكنند.

ژنوم ميتوكندري انساني
يك سلول انساني شامل هزاران نسخه از DNA ميتوكندري است (١٠-٢ مولكول mtDNA در هر ميتوكندري) ليكن كل DNA ميتوكندري در يك سلول تنها حدود يك درصد از كل DNA يك سلول را شامل ميشود، تعداد نسخه هاي mtDNA كاملاً كنترل شده است و تحت شرايط متفاوت رشدي با DNA سلولي متناسب است .(٥،٤ ، ٦)
mtDNA انساني يك مولكول حلقوي دو رشته ايي با ١٦٥٦٩ جفت باز است، اين مولكول ٣٧ ژن را كد ميكند كه ٢٨ ژن روي زنجيره سنگين و ٩ ژن روي زنجيره سبك جاي دارد.
از اين ٣٧ ژن، ٢ ژن كد كننده rRNA، ٢٢ ژن كد كننده tRNA و ١٣ ژن كد كننده پلي پپتيدهاي زنجيره تنفس ميباشند. ٢RNA و ٢٢Trna نشان دهندة سنتز پروتئين در ميتوكندري است.
دو رشتة mtDNA عدم تقارن معمولي در تركيب بازهايشان دارند. زنجيرة سنگين يا H غني از پورين (A+G) است و در حاليكه زنجيرة سبك يا L به طور قرنيه غني از پيريميدين (C+T) است.نامگذاري اين دو رشته بر اساس جداسازي آنها در شيب غلظتي كلريدسنريوم است (٦)
mtDNA يكي از متراكم ترين قطعه فشرده از اطلاعات ژنتيكي است، به طوريكه هيچ اينتروني درون ژنها وجود ندارد و حتي بعضي از ژنها همپوشاني دارند (روي هم افتادگي(٨ ، ٦ ATPase) (٦).
توالي نوكلئوتيدي كد كننده اغلب ژنها پيوسته بوده و تنها با يك يا دو باز از يكديگر جدا گشته اند. يك سكانس ١٠٠٠ جفت باز غير رمزي در ناحيه تنظيم كننده D-Loop وجوددارد، اما ژنهاي tRNA ارتباط ميان ژنهاي رمز كننده پروتئين و rRNA را فاصله گذاري ميكند (٥، ٤)

ميتوكندري ارگانل سلولي منحصر به فرد

ميتوكندري تحت كنترل دو سيستم ژنتيكي، DNA هسته و DNA ميتوكندري است. (٤)

سيستم ژنتيكي ميتوكندري توسط صدها كپي از DNA ميتوكندري در هر سلول ايجاد ميشود، ۱۳ زيرواحد از آنزيم هاي زنجيره تنفسي بوسيله mtDNA ساخته ميشود و ۹۰% باقيمانده از زيرواحدهاي تنفسي توسط سيستم پروتئيني هسته ايي تهيه و به ميتوكندري مي آيند و تجمع (كمپلكس ها) درون ميتوكندري اتفاق مي افتد(۸).

اين پروتئينها فاكتورهاي لازم براي همانند سازي، رونويسي و ترجمه mtDNA مي باشند و حتي بعضي از آنها پروتئينهاي مورد نياز براي بيوژنز و نگهداري ميتوكندري ميباشند، بعضي از آنها انتقال مولكولها ،يونها و عده ايي سم زدايي راديكالهاي آزاد را به عهده دارند(۸).

از پلي پپتيدهاي مهم ديگر پروتئينهاي خدمتكار ،آنزيم هايي جهت اكسيداسيون كربوهيدرات، انتقال ليپيد و اكسيداسيون B، سيكل تري كربوكسيليك اسيد(TCA)، متابوليسم آمينواسيدها، انتقال و جابه جايي تركيبات نيتروژندار است. شايد مهمترين عمل پروتئينهاي خدمتكار ميتوكندري توليد ATP از طريق سيستم فسفوريلاسيون اكسيداتيو زنجيره تنفسي است (۹).

توارث ميتوكندري و (mtDNA ميتوكندري)

وراثت mtDNA مادري است، بدين معني كه فقط مادر ژنها mtDNA خود را به فرزندان منتقل ميكنند. انتقال پدري mtDNA در انسان ثابت نشده است چون ميتوكندري اسپرم داخل زيگوت نميشود، يا اينكه خيلي زود در فاز اوليه ابرميوژنزيز از بين مي رود (۱۰،۲).

از ۱۰۰۰۰۰ mtDNA در يك اووسيت فقط يك تعداد كمي در حدود ٥ يا به احتمال بيشتر بين ٥۰ تا ۲۰۰ در سلولهاي جنيني يافت ميشوند.

فنوتيپ در اختلالات ميتوكندري

جهش هاي ميتوكندريايي، عموماً بر بافت هايي تأثير ميگذارند كه احتياج به فسفوريلاسيون اكسيداتيو سالم جهت تأمين انرژي متابوليسمي دارند. بنابراين بيماري هاي ميتوكندريايي غالباً دستگاه عصبي- ماهيچه اي را درگير ميكند و سبب انسفالوپاتي، ميوپاتي آتاكسي، استحالة شبكيه و از دست رفتن عملكرد ماهيچه هاي خارجي چشم ميشوند.(۹،٥،۱۱).

به هر حال طيف بيماريهاي ميتوكندريايي بسيار وسيع وشامل اختلال عملكرد كبدي ، نارسايي مغز استخوان، كمبود سلولهاي جزيره اي پانكراس و ديابت ناشنوايي و نيز اختلالات ديگري مي باشد.(۱۲).

هموپلاسمي و هتروپلاسمي

ديگر خصوصيت منحصر به فرد ميتوكندري اين است كه در ابتدا جهش فقط در يكي از مولكولهاي mtDNA ميتوكندري ايجاد مى شود.هر مولكول mtDNA درداخل ميتوكندري همانند سازي كرده و با شكاف ساده ى (تقسيم دوتايي) ميتوكندرى مولكول هاي mtDNA به طور تصادفي در بين اندامك هاي جديد مرتب شده و ميتوكندري ها نيز به طور تصادفي بين دو سلول دختر توزيع ميشوند. بنابراين وقتي سلولي حاوي مخلوطي از mtDNAهاي طبيعي و جهش يافته تقسيم شود، سلولهاي دختر آن ممكن است بر حسب اتفاق ميتوكندري حاوي جمعيتي خالصي از mtDNA طبيعي يا جمعيت خالصي از mtDNA هاي جهش يافته را دريافت كند حالتي كه هموپلاسمي ناميده ميشوند. يا اينكه سلول دختر ممكن است مخلوطي از ميتوكندريها را دريافت كند كه برخي واجد جهش و بعضي ديگر فاقد آن باشند(هتروپلاسمي) (٤۸).بروز فنوتيبى جهش در mtDNA بستگى به درصدهاى نسبىmtDNA طبيعيو جهش يافته در سلولهايتشكيل دهنده ى بافت هاى مختلف دارد.ميزان و توزيع هتروپلاسمى،نقش قابل توجهى در ايجادپليوتروپى وبروز متغيير در جهش هاىmtDNA دارد.(۱۳-۹)

به عنوان مثال در يک خانواده ، DNA هاى جهش يافته عامل ديابت با ناشنوايى در يک عضو خانواده و آنسفالوپاتى شديد همراه با تشنج در فرد ديگر همان خانواده است.

هتروپلاسمي، با خصوصيات ديگر mtDNA كه اهميت پزشكي دارند، همراه است اول اينكه مولكول هاي mtDNA دچار حذف شدگي، كه ردة شايعي از جهش mtDNA است عموماً از مادران مبتلا (باليني) به فرزندان آنها انتقال نمي يابند (علل اين استثنا، هنوز روشن نشده است). از طرف ديگر، خانم هاي حامل جهش هاي نقطه اي mtDNA هتروپلاسميك و مضاعف شدگي هاي mtDNA، معمولاً بعضي از mtDNA هاي جهش يافته را به فرزند خود منتقل ميكنند. (۱۳، ١٤).

دوم اينكه تعداد مولكول هاي mtDNA در داخل هر اووسيت، بيش از اينكه به حد بسيار زياد مربوط به اووسيت هاي بالغ تزايد يابد ،كاهش پيدا ميكند. (۹)

اين محدوديت و تزايد بعدي mtDNA در طي تخمك سازي را گلوگاه ژنتيكي ميتوكندريايي مي نامند. (١٥).

ژنتيك بيماريهاي mtDNA

اولين جهش هاي بيماريزا در mtDNA ، در اوايل دهة ١٩٩٠ شناسايي شدند اين حقيقت كه ژنوم mtDNA با سرعتي حدود ١٠ برابر DNA هسته اي جهش پيدا ميكند، غير منتظره و هنوز كاملاً توجيه نشده است محدودة بيماري باليني ناشي از جهش هاي mtDNA ،متنوع ميباشد هر چند بيماري عصبي – ماهيچه اي غالب است، بيش از ١٠٠ بازآرايي مختلف و ٥٠ جهش نقطه اي گوناگون مرتبط با بيماري mtDNA شناسايي شده اند، سه نوع جهش در mtDNA شناسايي شده اند(٩).

١) جهش هاي بدمعني در نواحي رمز گردان ژن هايي كه فعاليت يك پروتئين Oxphos را تغيير ميدهند.
٢)جهش هاي نقطه اي در ژن هاي trRNA يا rRNA كه ساخت پروتئين هاي ميتوكندريايي را مختل ميكنند.
٣) بازآرايي هايي كه حذف شدگي يا مضاعف شدگي هايي را در مولكول mtDNA ايجاد مي نمايد.

بعضي از شجره نامه هاي بيماريهاي ارثي كه با توارث مندلي معمول ژن هاي هسته اي قابل توجيه نيستند، بر اثر جهش هايي در mtDNA به وجود مي آيند و توارث مادري نشان ميدهند، اين جهش ها اغلب سبب نقص عملكردي در زنجيرة تنفسي شده، بطوريكه در اين زنجيره، آنزيمهاي غير طبيعي ديده ميشود.(١٦، ٩،١٢).براي آنكه تظاهرات كلينيكي جهش در يك فرد نمايان گردد مي بايستي درصد DNA ميتوكندريهاي جهش يافته بالاتر از حد آستانه باشد، به اين حالت اثر آستانه اي گويند كه البته اين درصد، باتوجه به نياز هر بافت به اكسيژن، متغير ميباشد. بافتهايي چون بافت مغز ، قلب و عضله كه نياز شديدي به اكسيژن دارند بطور مشخص علائم بيماري را نشان ميدهند. (اين نوع سلولها، با ميزان بالايي از فعاليت اكسيداتيو و همانند سازي اندك نسبت به سلولهايي با ميزان اندكي از فعاليت اكسيداتيو وبا درصد پائين تري از mtDNA جهش يافته اختلالات ميتوكندري را نشان می دهند) (١٧، ١٦).

در تفكيك ميتوزي درصدي از DNA ميتوكندري هاي جهش يافته به سلولهاي دختر منتقل می شوند كه اين درصد ممكن است به حد آستانه برسد در نتيجه جهش فقط در يك بافت ممكن است به حد آستانه بيماريزايي برسد (هتروپلاسمي نامتوازن). (١٧).

لازم به ذكر است، اين نوع جهشها از طريق مادر به تمام فرزندان (پسر و دختر) به ارث ميرسد و هر چقدر DNA ميتوكندري جهش يافته در خون مادر بيشتر باشد احتمال بيمار بودن فرزند نيز بيشتر است، البته اين احتمال با نوع جهش تغيير ميكند (١٨، ١٩).

مثلاً چنانچه دو مادر يكي مبتلا به نشانگان MERRF و ديگري مبتلا به نشانگان MELAS و هر دو داراي درصد mtDNA جهش يافته يكسان باشند، احتمال داشتن فرزند مبتلادر مادری با نشانگان MELAS (جهش A ٣٢٤٣G) بيشتر از ديگري است. (٢٠، ٥).

البته جهش در ميتوكندري ميتواند اسپوراديك يا انفرادي باشد(٩).

در mtDNA موتاسيونهاي انفرادي، معمولاً از نوع جايگزيني هستند. جايگزيني پورنيز A G ، يا پيريميدنيز T C ، جابه جايي (پورين به جاي پيمريميدين و بالعكس) نسبتاً نادر است (١٤٦) سندرم پيرسون و كيزنز توارث انفرادي دارند.(٢٢،٩).

بنابراين يكي از ويژگيهاي mtDNA جهش پذيري قابل ملاحظه اي در طي زندگي است، سيستم ترميم ضعيف ميتوكندريايي و حضور راديكالهاي آزاد تغييردهنده نوكلئوتيدها كه با افزايش سن در بافتهاي مختلف افزايش مي يابندو عوامل محيطي و داروي Zidovodine (بيماران ايدزي استفاده مي نمايند) زمينة آسيب پذيری mtDNA را فراهم می نمايند. (٢٣، ٩).

به طور كلي اختلالات ميتوكندري ناشي از انواع جهش ها و يا ناشي از عملكرد غير طبيعي خود ميتوكندري است .

جهش هاي كه سبب اختلال در ميتوكندري ميشوند عبارتند از:

١) جهشهاي DNA ميتوكندري
٢) جهشهاي ژنهاي هسته اي كه كد كننده اجزا ميتوكندي هستند.(٢٤).

انواع جهشهاي mtDNA

"بازآرائي mtDNA"

در بافتهاي ماهيچه اي، بيماراني با يك مورفولوژي ميوپاتي ميتوكندريايي، تركيبي از mtDNA جهش يافته با يك حذف بزرگ ديده شده است.همچنين افتادگي پلك و ميوپاتي فيبرهاي قرمز بيانگر بازآرايي mtDNA است. (٢٥).بازآرايي mtDNA شامل حذف و مضاعف شدن است. حذف در mtDNA چندين ژن كد كننده پروتئين و tRNA رخ می دهدو به ندرت در ژنهاي rRNA ديده شده است (٢٦، ٧).

حذفها معمولاً ۱۰-۲ هزار باز (kb) طول دارند بنابراين mtDNA جهش يافته كوچكتر از mtDNA طبيعي است و تقريباً ۹ تا ۵۰% از ژنوم ميتوكندري از بين مي رود و اغلب جهش ها به صورت هتروپلاسميك بوده و نسبت DNA ميتوكندري جهش يافته در بين بافتهاي مختلف متفاوت است، اما درصد زيادي از mtDNA جهش يافته در بافت عضلاني همراه با تجمع ميتوكندري و نقص آنزيم سيتوكروم اكسيداز ديده شده است (۷ ، ۱۳).

مضاعف شدن mtDNA ، مولكولي بزرگتر را بوجود مي آورد. اين مولكول شامل يك مولكول mtDNA كامل (۶ kb /۱۶) و يك مولكول mtDNA جهش يافته حذفي است (۷، ۲۷، ۹).

بنابريين نمونه هاي خوني در تشخيص بازآرايي mtDNA مفيدنمی باشند، چون ميزان اين نوع mtDNA در آنها بسيار پايين واز اين رو ماهيچه اسكلتي بهترين بافت درتشخيص بازآرايي mtDNA است(۱۲).

لازم به ذكر است در نمونه هاي سلولي تقسيم ناپذير بيشترين ميزان mtDNA جهش يافته شناسايي ميشوند در حاليكه mtDNA هاي جهش يافتة كمتری در لكوسيت ها وجود دارند. (۱۲)

ظاهراً نقص تنفسي در ميتوكندريهاي سلولهاي تقسيم شونده منجر به گزينش سلولهاي سالم در مقابل سلولهاي واجد mtDNA جهش يافته ميشود، برعكس در سلولهاي تقسيم ناپذير mtDNA جهش يافته حفظ ميشود (۲۸).

معمولاً بازآرايي mtDNA پس از لقاح اووسيت خود به خود بوجود مي آيد، اگر چه هر دو نوع بازآرايي mtDNA ميتواند به طورخودبه خود رخ دهد به احتمال قوي بازآرايي از نوع مضاعف شدنmtDNA توارثی از نوع مادري است. (۵).

شدت نشانه هاي كلينيكي اين اختلال مي تواند در نوزادي، كودكي، نوجواني و نوع بافت درگير متغير باشد.(۲٦).

به عنوان مثال در كودكي، ناهنجاري سندرم پيرسون همراه با علائم پان سيتوپنی، نارسايی پانكراس می باشد، اما همين جهش در بافتهاي قلبی و چشمی منجر به بروز سندرم Kearns Sayre ميشودو CPEO درنوجواني شامل درگيري وسيعي از بافتها است، اما در بزرگسالي محدود به بافت ماهيچه اي پلك و چشم ميشود.

بنابراين مشترك ترين عامل براي CPEO , Kearns – sayre بازآزايي mtDNA است، احتمالاً شدت، نشانه ها و سن شروع بيماري بستگي به مقادير DNA جهش يافته در بافتهاي مختلف دارد(۲۹،۲۲).

كوچكترين حذف mtDNA شناخته شده حذف تک نوكلئوتيدي در ژن Leucin(UUR) tRNA در موقعيت ۳۷۲۱ mtDNA هست كه موجب بيماري fahros ميشود (۱۱).

Ref:

1. Houshmand M (2003) Mitochondrial DNA and Inheritance, IJB, Vol 1, 1-18

2. Prof.Berdnaier, CarolynD, Emertia, 2003, Nutrition and cell Biology,university of Georgia,Athens GA,USA

3. PIERRE MAECHLER AND CLAES B. WOLLHEIM Mitochondrial functions in normal and diabetic Bcell. Nature 414, 807-812 (2001); dio: 10.138/414807a.

4. Poulton, J., Brown, MS, Cooper. A. Marchington. D.R, and philips, D.I.W A common mitochondrial DNA variant is associated with insulin resistance in adult life, Diabetologia, 1998; 41: 54 – 58.

5. . Houshmand M, Mitochondrial DNA mutatiions , pathy genicity and in heritance.

6. Center for Molecular Medicine center for molecular Medician Mito mal: Ahuman mitochondrial Geneom Ditabase, 2001. http://www.gen.emorg. Edu/mitomap.htm.

7. Nakamura M, House DV, winter WE. Anovel homoplasmic Point Mutation at Mitochondrial DNA (mtDNA) Nueleotid 3308 in a family with atypical diabetes Mellitus (ADM) of African Americans (AA). Diabetes 46 (suppll): 175, 1997.

8. Poyton Ro. JE MCE wen 1990. Crosstalk between nuclear and mitochondrial genome. Annu. Rev . Biochem. 65: 563-607.

9.علي ياري زنوز – نويد –۹- ترجمه كتاب ژنتيك پزشكي تامپسون و تامپسو ن

10. Taanman, J-W., Themitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication, Biochem. Biophy. Acta 1999; 1410 – 103 – 123.

11. Taylor RW, Taylor GA, Durham SE and Turnbull DM, The determination of complete human mitochondrial DNA sequencesin Single Cells: implication for the study of somatic mitochondrial DNA point mutations. Nucleic Acids Research, 29 15, pp. Efu (2001).

12. Pang CY, cc Huang, My Yen EK wang, Kp kao, SS chen, YH wei 1999. Molecular epidemiological study of mitochondrial DNA mutation in patient with mitochondrial diseases in Taiwan. J formos. Med. Assoc 98: 326-334.

13. Holt, l.J. Harding, A.E., Petty, R.K.H., and Morgan – Hughes, J.A., and A new mitochondrial diseases associated with mitochondrid DNA heteroplasmy, Am. J. Genet., 1990; 46: 46: 428-433.

14. Hanna, M.G.Nelson, I.,seeney, M.G., Cooper,J.M., watkins, P.J, Morgan- Hughes. J. A. and Harding, A.E, congenital encephalomyopathy and diabetes Mellitus, Different phenotypic asso ciationsof a new hetero plasmic mtDNA tRNA glutaicacid mutation, A.m.J. Hum. Genet. 1995; 56. 1026-1033.
15. Poulton J, V Macaulay , DR Marching ton 1998. Mitochondrial genetics 98: is the bottleneck carcked Am.J.Hum. Genets. 62: 752-757.
16. Richter C, V Go vadza, R Laffranchi, Rschlapbach , MS chnizer, Msuter, Q walter, Myaffee, 1995. Oxidant in mitochondria: from physiology to disease. Biochim. Biophys. Acta. 1271: 67-75.
17. Rossignol R, Malgat M, Mazat J- Pand letellier T, Threshold effect and tissue specificity: implication formitochondrial cytopathies. J Biological chemistry, 27447, PP. 33426 – 33432 (1999).
18. Shoffner gM, MJ lott, AMS Lezza, P seibel. Sw Ballinger, Dc wallace, 1990. Myoclonic epliepsy and reggerd – red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA lys mutation cell 61:931-937.
19. Internt Med:1996; 124(parts) :16030.
20. Judy P. Masuei & Eric A. schon. TRNA procceing in human mitochondrial disorders Molecular Biology Reports 22: 187 – 193. 1996.
21. Wallace. D.C., Mitochondrial diseases: Genotype versus phenotype, TIG, 1993; 9: 128-133.
22. RotigA , V cormier, S Blanche, JP Bonnefont, F Ledeist, Nromero, J Schmitz, Prustin, A fischer, JM saudubray, A Munnic 1990. Pearson's marrow – pan cereas syndrone. A. multisystem mitochondrial disorder in infancy. J. clin.
23. Lucy , Hclee, HJ fahn, YH wei 1999. Exidateve damage elicited by imbalance of free radical scavenging enzymeis associated with largescal mtDNA deletion in aging human skin. Mutat. Res 423:11-21.
24. Clayton DA, 1998, nuclear mitochondrial intergenomic communication biofactors, 7:203-205.
25. Santorelli MD, Sciacc, MD,Taangi MD, shankse.s, 1996.Multiple Mitochondrial DNA deletion in sporadic Inclusion body Myositis: a study of 56 patients.
26. Sherratt EJ, AW Thomas, JC Alcolado, 1997 Mitochondrial Dna defects: a widening clinical spectrum of disorders. Clin Sci 92: 225 – 235.
27. Ligy, KW knog. Mhchang, Sc Cheung, Hc Lee, CY pang, YH wei 1996. MELASSyndrome associated with a tandem Duplication in the D-Loop of Mitochondrial DNA. Acta Neurol Scand. 93:450 – 455.
28. Hart LM, Jansen JJ, Lemdes HH, deknijff p, Maqssen ga. 1996. Heteroplasm leuels of mitochondrial gene mutation associated with diabetes Mellitus decrease in leucocyte DNA upon aging Hum mutat7:193-197.
29. Shoffner JM, MT Lott, As Voljavec, SA soueidan DA costigan, Dc wallace. 1989. Spontaneuos Kearns – sary/chronic progressive external ophthalmoplegia plus syndrom associated with a mitochondrial DNA deletion: as lipreplication model and metabolic therapy. Proc. Natl. Acad. Sci.USA 86: 7952- 7956.

SID

فیلم های آموزشی

عضویت در خبرنامه

بلاگ مرکز اطلاعات علمی

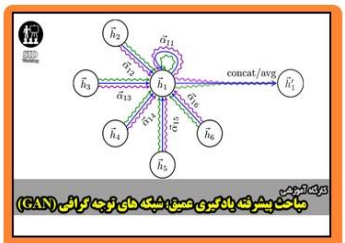
کارگاه های آموزشی

سرویس ترجمه تخصصی

سرویس های ویژه

کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی

کارگاه آنلاین آشنایی با پایگاه های اطلاعات علمی بین المللی و ترفند های جستجو



مباحث پیشرفته یادگیری عمیق؛ شبکه های توجه گرافی (Graph Attention Networks)

کارگاه آنلاین مقاله نویسی IEEE و ISI ویژه فنی و مهندسی