

人羊水细胞中 *SLC25A13* 基因转录产物的克隆和序列分析

张占会¹ 赵新景¹ 宋元宗¹ 汤小湄² 查庆兵³

(暨南大学附属第一医院 1. 儿科; 2. 妇产科; 3. 胎儿医学科, 广东 广州 510630)

[摘要] **目的** 克隆分析 citrin 蛋白编码基因 *SLC25A13* 在人羊水细胞中的 mRNA 编码区全长, 并分析其转录子的序列特征, 为从 mRNA 水平开展 Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 (NICCD) 产前诊断提供实验依据。**方法** 选取 1 例接受 citrin 缺陷病产前诊断并已证实胎儿为 851del4 突变携带者的羊水标本; 另 1 例取自无 citrin 缺陷病史患者的羊水细胞标本作为正常对照。抽提体外培养的羊水细胞总 RNA, 逆转录合成 cDNA, 通过巢式 PCR 扩增 *SLC25A13* cDNA 编码区全长。PCR 产物克隆后测序分析。**结果** 从 2 例羊水细胞标本中成功克隆到 *SLC25A13* cDNA 编码区全长, 并发现 SLCA 型转录子 (正常型转录子 mRNA); 在正常对照样本中发现 SLCB 型转录子 (外显子 9 和 10 之间 CAG 插入); 在 851del4 突变携带者标本中发现 SLCC 型转录子 (外显子 5 ~ 11 缺失), 未发现含 851del4 突变等位基因转录产物。**结论** *SLC25A13* cDNA 编码区全长可以从羊水细胞中扩增获得, 而外显子 5 ~ 11 缺失型转录子是 *SLC25A13* 基因一种新的转录子。在正常对照和包含 851del4 突变的杂合子胎儿 *SLC25A13* 基因转录产物中正常 mRNA 占据优势, 提示胎儿无罹患 NICCD 风险。这些转录特征可以为 NICCD 产前诊断提供实验依据。
[关键词] *SLC25A13* 基因; 巢式 PCR; Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症; 羊水细胞
[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)03-0221-05

Cloning and sequence analysis of *SLC25A13* transcripts in human amniocytes

ZHANG Zhan-Hui, ZHAO Xin-Jing, SONG Yuan-Zong, TANG Xiao-Mei, ZHA Qing-Bing. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China (Song Y-Z, Email: songyuanzong@vip.tom.com)

Abstract: Objective This research intends to amplify the entire coding region sequences of *SLC25A13* mRNA which encodes citrin, and to investigate sequence features of the transcripts for this gene in cultured human amniocytes. This study will provide laboratory evidence for prenatal diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) at mRNA level. **Methods** One amniocyte sample was collected from a pregnant woman who underwent prenatal diagnosis of citrin deficiency and whose fetus has proven a carrier of 851del4 mutation by genomic DNA analysis. Another amniocyte sample, as a control, was from a fetus without family history of citrin deficiency. Total RNA was extracted from cultured amniocytes, cDNA was synthesized, and then nested-PCR was performed to amplify the entire coding region sequences of *SLC25A13*. The PCR products were cloned and analyzed by sequencing. **Results** The entire coding region of *SLC25A13* gene was successfully amplified from two cultured human amniocytes. The splice variant of *SLC25A13*, SLCA (normal mRNA), was identified in the two samples. SLCB (CAG insertion between exon 9-10) was identified in the control. SLCC (exon 5-11 skipping), but not transcriptional product from the allele with 851del4 mutation, was identified in the 851del4 mutation carrier. **Conclusions** This study demonstrated that the entire coding region of *SLC25A13* cDNA can be successfully amplified from two cultured human amniocytes, and revealed exon 5-11 skipping as a novel *SLC25A13* transcript. Normal mRNA predominated in the transcripts in normal control and 851del4 mutation carrier, suggesting that the two fetuses were not at risk for NICCD. These *SLC25A13* transcription features provided laboratory evidence for prenatal diagnosis of NICCD.
[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (3):221-225]

Key words: *SLC25A13*; Nest PCR; Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency; Amniocyte

[收稿日期]2011-10-13;[修回日期]2011-11-17
[基金项目]国家自然科学基金资助项目(No. 81070279)。
[作者简介]张占会,男,博士,在站博士后。
[通信作者]宋元宗,教授。

Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD) 是编码 citrin 蛋白的基因 *SLC25A13* 发生突变所致的常染色体隐性遗传病^[1-2]。NICCD 主要在新生儿或婴儿期发病,以肝大、黄疸和肝功能异常为主要临床表现,在全球范围内广泛存在^[1-13]。NICCD 在我国并不罕见,分子流行病学调查证实我国江南人群 *SLC25A13* 突变基因携带频率高达 1/48,推测我国江南地区 citrin 缺陷病的理论发病率约为 1/9200^[4-5],遗传代谢病高危筛查发现本病阳性率居我国疾病谱第二位^[6],而单中心小样本的临床研究则提示本病是我国小儿胆汁淤积性肝病的重要病因^[7]。国内外临床实践表明,虽然多数 NICCD 患儿,尤其是早期诊断和干预治疗的患儿,在 1 岁左右临床症状及体征会消失,但是,部分患儿 1 岁后表现为一种新的临床表现型,即 citrin 缺陷导致的生长发育落后及血脂异常 (failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency, FTTDCD)^[10,14],部分患儿因严重肝硬化或者严重感染等并发症而夭折^[10-11,15-16],还有的 NICCD 患者不得不接受肝脏移植^[17-18]。因此,citrin 缺陷病对我国婴儿健康的危害性不容忽视,其早期诊断包括产前诊断研究意义重大,应当引起医学界高度关注。目前对于 NICCD 最可靠的诊断依据是基因分析,即通过 PCR/LA-PCR-电泳和 PCR-RFLP 等方法筛查 *SLC25A13* 基因高频突变,或者通过直接 DNA 测序来寻找可能存在的新突变。这些业已建立的诊断技术多数是在基因组 DNA 水平进行,个别文献虽然是从 mRNA 水平来分析,但分析对象限于有限的特定片段^[1,12-13]。有文献报道通过基因组分析约 15% 的突变类型不能被准确判定^[4];同时,对 *SLC25A13* 突变基因编码蛋白的功能研究目前还缺少可靠的快速方法 (Western blot 等方法不能判断 citrin 蛋白氨基酸序列的完整性和准确性)^[19]。鉴于 NICCD 的这种研究现状,本研究以羊水细胞作为研究对象,通过对 *SLC25A13* 基因在羊水细胞内的转录研究,为 NICCD 的产前诊断提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

DNA 抽提试剂盒 (杭州, SIMGEN), DNA Marker (TaKaRa 公司), 普通 Taq 酶和 LA-Taq (TaKaRa 公司), DNA 胶回收试剂盒 (QIAGEN 公司), RNA 抽提试剂盒 (Ambion 公司), 1st Strand cDNA 合成

试剂盒 (Promega 公司), 引物由上海英骏生物技术有限公司合成。

1.2 羊水细胞的培养

以两份培养的贴壁羊水细胞为研究对象。其中一份为在我院胎儿医学科接受 citrin 缺陷病产前诊断的羊水细胞标本,已通过基因组 DNA 分析证实胎儿为 851del4 突变携带者^[15]。胎儿父母均为 851del4 突变携带者,其第一胎为 citrin 缺陷病患儿,基因型为 851del4 纯合子,于 13.5 月龄时因肝功能衰竭夭折;另一份羊水细胞标本为正常对照,取自无 citrin 缺陷病史患者,但因怀疑胎儿染色体畸变而要求接受羊水穿刺进行产前诊断的孕母。本研究内容已经获得 citrin 缺陷病产前诊断家庭的书面知情同意书,并经暨南大学附属第一医院医学伦理委员会批准。

1.3 基因组 *SLC25A13* 外显子及其侧翼区碱基突变检测

羊水细胞基因组 DNA 抽提采用试剂盒并按照说明书进行。*SLC25A13* 外显子及其侧翼区碱基突变检测、PCR 引物设计和反应程序按照文献^[11-12]进行。

1.4 巢式 PCR 扩增 *SLC25A13* cDNA 编码区

1.4.1 引物 根据 *SLC25A13* 基因 mRNA 序列 (GenBank ID: AF118838), 利用 Primer premier 5.0 软件设计两条上游引物和一条下游引物,同时参考文献引用另一条下游引物 Ex18R^[12]。

用于第一步 PCR 扩增的引物对为 RAS2: 5'-AACGCACGCTGCCTGGCCGTATC-3'; RACEA1: 5'-CCACCTTCACAAATTCATGCGCC-3'。预期扩增片段大小为 3107 bp。用于第二步 PCR 扩增的引物对为 RAS3: 5'-GCCGCCGGGACTAGAAGTGAGC-3'; Ex18R: 5'-TGCTTCATTCCCAGGAGGGA-3'。预期扩增片段大小为 2191 bp, 包含全部 citrin 蛋白编码区序列。

1.4.2 总 RNA 提取和第一链 cDNA 的合成 按照 RNAiso Plus (TaKaRa) 说明书提取羊水细胞总 RNA, 电泳检测完整性, 核酸定量仪检测其浓度和纯度, 保证其 OD260/OD280 = 1.8 ~ 2.0。以总 RNA (约 2 μg) 为模板, 以 Oligo-(dT)₁₈ 为引物, 按照逆转录酶 M-MLV (Promega) 说明书合成第一链 cDNA。

1.4.3 巢式 PCR 第一次 PCR 扩增的反应体积为 50 μL, 包含 10 μL 5 × PrimeSTAR[®] Buffer (Mg²⁺ plus) (TaKaRa), 4 μL dNTP (2.5 mM), 1 μL 引物 RAS2 和 RACEA1 (20 μM), 31.5 μL 灭菌双蒸水, 0.5 μL (2.5 U/μL) PrimeSTAR[®] HS DNA Polymer-

ase (TaKaRa) 和 2 μ L cDNA。PCR 反应循环参数: 94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min;接着 98 $^{\circ}$ C 变性 10 s,60 $^{\circ}$ C 退火 15 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 4 min,共 30 循环;最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min。

第二次 PCR 扩增的反应体积 50 μ L,包含10 μ L 5 $\times$ PrimeSTAR[®] Buffer (Mg²⁺ plus) (TaKaRa), 4 μ L dNTP (2.5 mM), 1 μ L 引物 RAS3 和 Ex18R (20 μ M),32.5 μ L 灭菌双蒸水,0.5 μ L (2.5 U/ μ L) PrimeSTAR[®] HS DNA Polymerase (TaKaRa) 和 1 μ L 第一次 PCR 产物。PCR 反应循环参数:94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min;接着 98 $^{\circ}$ C 变性 10 s,60 $^{\circ}$ C 退火 5 s,72 $^{\circ}$ C 2.5 min,共 30 循环;最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min。

1.4.4 PCR 产物的纯化、克隆和测序 PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳分离,目的条带使用切胶纯化试剂盒 (Qiagen)从胶中回收。回收产物使用平末端 PCR 产物克隆试剂盒 (TaKaRa) 与载体 pSIMPLE-18 *Eco*R V/BAP Vector 连接,转化感受态 *E. coli* DH5 α ,涂 LB 平板后,蓝白斑筛选连接成功

的克隆体,液体培养后再次使用引物 RAS3 和 Ex18R 行菌落 PCR,检验连接于载体的 DNA 片段是否属于目的基因,分别挑取 7~8 个阳性克隆液体培养物送 Invitrogen 公司测序。测序结果采用 DNAMAN 软件与人 *SLC25A13* DNA 和 mRNA 序列进行比对分析,最终根据 cDNA 序列间的差异及其所对应的内含子与外显子鉴定选择性剪接类型。

2 结果

2.1 羊水细胞 *SLC25A13* 基因 DNA 测序分析
基因组 DNA 的测序结果证实,正常对照羊水细胞 *SLC25A13* 基因各外显子区和邻近内含子区部分序列无异常突变,12 外显子第 17 碱基为一 SNP (A/G)(图 1A);而父母为 851del4 突变携带者的胎儿也是同一缺失突变的携带者(图 1B)。

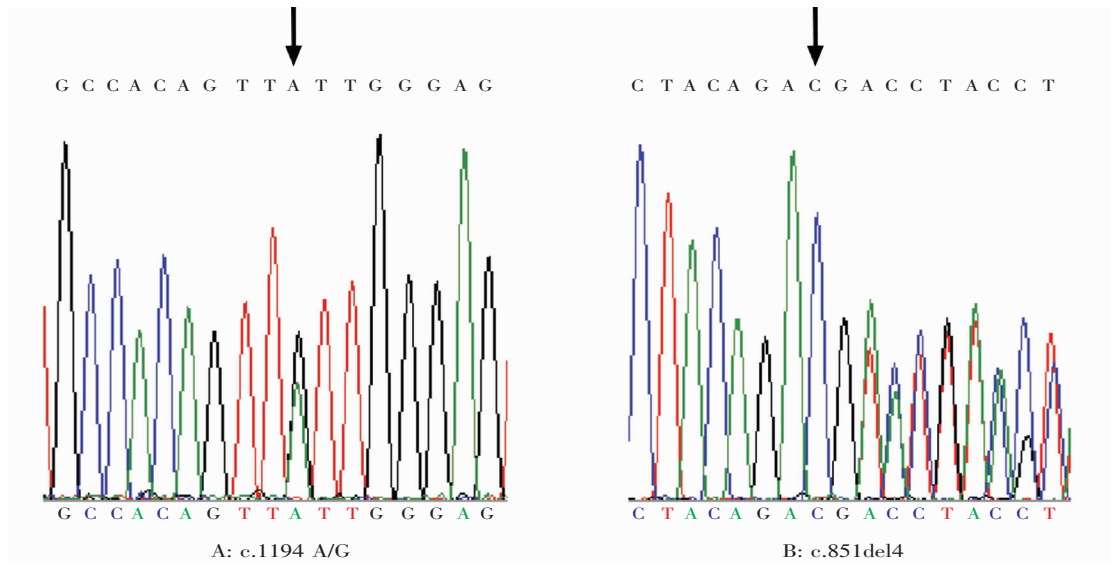


图1 胎儿羊水细胞 *SLC25A13* 基因测序图 A:对照羊水细胞;B:父母均为 851del4 突变携带者的胎儿羊水细胞。箭头所指为碱基改变位置。

2.2 *SLC25A13* 基因 cDNA 编码区序列全长的巢式 PCR 扩增

两例样本第一次 PCR 扩增未得到明显条带,但第二次 PCR 均扩增出一约 2200 bp 的条带,见图 2。

2.3 *SLC25A13* 基因完整编码区的克隆及异常剪接体的测序识别

克隆后随机挑取单克隆测序,序列分析结果示意图见图 3。结果发现在正常对照样本的 7 个单克隆中包含有 1 例剪切位点改变导致的 CAG 插入转录子,其余 6 个单克隆序列正常,mRNA 第 12 外显

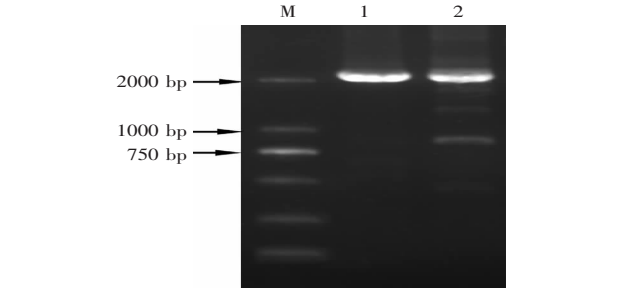


图2 羊水细胞 *SLC25A13* 基因第二次 PCR 扩增结果 M:DL2000 DNA 分子量标记;1:对照;2 父母均为 851del4 突变携带者的胎儿羊水细胞。

子第17碱基有3个为A,4个为G,说明分别来自其父母的两个等位基因均得到完整转录,提示培养羊水细胞可用于 *SLC25A13* 转录表达的研究。在851del4突变携带者样本的8个单克隆中发现1例外显子5~11被剪切的转录子,其余7个单克隆序

列正常(图3),序列对比分析未发现有851del4突变等位基因转录产物,即包含GTAT缺失的mRNA。结果提示,851del4突变携带者羊水细胞含851del4突变的 *SLC25A13* 等位基因转录产物不稳定,其mRNA主要来自该基因正常的等位基因。

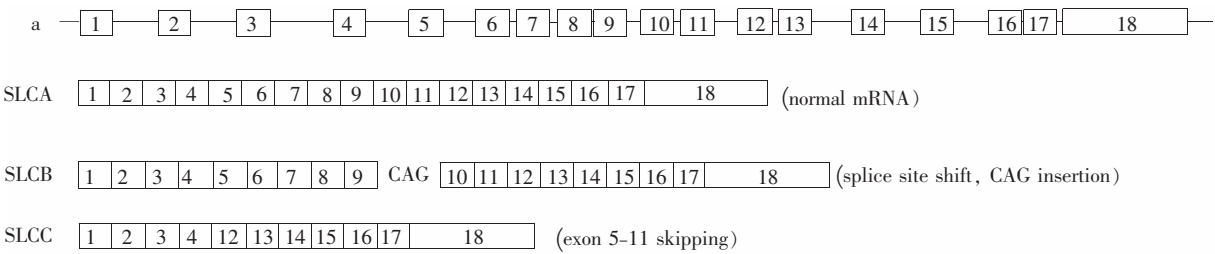


图3 *SLC25A13* 基因和三种 mRNA 转录子示意图 a: *SLC25A13* 基因18个外显子示意图; SLCA: 正常 mRNA; SLCB: CAG 插入型转录子; SLCC:外显子5~11缺失型转录子

3 讨论

基因组 DNA 分析方法可以获知 *SLC25A13* 基因各外显子及其侧翼序列(可引起异常剪接突变的主要区域)是否有点突变和小的缺失/插入突变^[1,12],但是,因为 *SLC25A13* 基因组序列共约200 kb,不可能方便快捷地获得全部序列信息,而该基因 cDNA 的测序分析可以部分弥补这种缺陷。通过 cDNA 克隆和测序分析,可以分析两个等位基因是否转录及所有编码区碱基序列信息,识别各种异常剪接体,从而为寻找异常突变提供线索。在产前诊断中通过分析羊水细胞中 *SLC25A13* 基因的转录情况,结合 DNA 分析,可进一步提高诊断结果的可靠性。

羊膜腔穿刺过程中难以避免母体血的污染且难以多次取样^[20];当标本有母体血污染,即使量极少也可能导致测序结果不易判断或者误诊^[21]。基于胎儿羊水细胞贴壁生长,而血液细胞不贴壁生长的特点,本研究应用细胞原位培养法对羊水细胞进行培养,采用培养后的贴壁细胞进行后续研究以避免污染问题。巢式 PCR 可以明显提高 DNA 扩增的特异性和灵敏度,但是误扩增导致错误结果的可能性也增大,所以 mRNA 提取、逆转录及 PCR 过程中要尽可能减少污染,并严格设置对照。人体 *SLC25A13* 基因主要表达于肝脏细胞^[1],其在羊水细胞中是否转录及其 mRNA 表达量如何均未见报道,所以本次研究采用巢式 PCR 的实验方法以保证能顺利扩增到目的基因。从图2中可以看出扩增得到了大小合适的目标条带,克隆测序结果也证实其是包含 citrin

蛋白编码区的 *SLC25A13* cDNA 片段,这说明本次研究采用的巢式 PCR 技术可以成功扩增 *SLC25A13* 基因编码区全长。这一发现为开展 citrin 缺陷病产前诊断提供了科学依据。

Ensembl 数据库中储存的人 *SLC25A13* mRNA 序列中包含有本次研究发现的 CAG 插入突变转录子(ENST00000416240)。本研究发现的外显子5~11缺失转录子是该基因一种新的转录子。近期报道显示,在人类含多个外显子的 pre-mRNA 中,能发生选择性剪接的约占92%~94%,它们在细胞的严格监控下发挥作用,如异柠檬酸脱氢酶依赖选择性剪接异构体存在于不同的组织内,说明选择性剪接是细胞组织特异性的一种调控机制^[22-23]。同时选择性剪接与疾病的发生之间有着密切联系,如炎症路径和癌症发生等^[24-25]。本研究发现的 *SLC25A13* 基因新转录子的意义还有待进一步深入研究。

本研究限于医学伦理和标本来源等问题,只研究了两例胎儿羊水细胞。研究发现在正常对照胎儿羊水细胞中,位于不同染色体上的两个等位基因均有表达,而在来自851del4突变(mRNA中包含GTAT缺失)携带者的8个单克隆中均未发现有GTAT缺失,这种现象可能是 mRNA 的无义介导降解的结果。无义介导的 mRNA 降解(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)是选择性地迅速降解含有提前终止密码子的 mRNA,保护机体避免截短蛋白质产生的有害效应,是真核细胞广泛存在的保守 mRNA 监视机制^[26-27]。*SLC25A13* 基因851del4突变导致缺失位置后序列发生移码,并提前产生终止密码^[1],从而启动了 NMD。

[参 考 文 献]

[1] Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein[J]. Nat Genet, 1999, 22(2): 159-163.

[2] Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD)[J]. J Hum Genet, 2002, 47(7): 333-341.

[3] 宋元宗, 小林圭子. citrin 缺陷病[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(20): 1564-1565.

[4] Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, Tabata A, Iijima M, Li MX, et al. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the *SLC25A13* gene of Japanese patients with citrin deficiency[J]. J Hum Genet, 2005, 50(7): 338-346.

[5] Kobayashi K, Ushikai M, Song YZ, Gao HZ, Sheng JS, Tabata A, et al. Overview of citrin deficiency; *SLC25A13* mutations and the frequency[J]. J Appl Clin Pediatr, 2008, 23(20): 1553-1557.

[6] Song YZ, Li BX, Hao H, Xin RL, Zhang T, Zhang CH, et al. Selective screening for inborn errors of metabolism and secondary methylmalonic aciduria in pregnancy at high risk district of neural tube defects; a human metabolome study by GC-MS in China[J]. Clin Biochem, 2008, 41(7-8): 616-620.

[7] 宋元宗, 牛饲美晴, 小林圭子, 佐伯武赖. 小儿胆汁淤积性肝病的病因学特征[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(8): 624-627.

[8] Dimmock D, Maranda B, Dionisi-Vici C, Wang J, Kleppe S, Fiermonte G, et al. Citrin deficiency, a perplexing global disorder[J]. Mol Genet Metab, 2009, 96(1): 44-49.

[9] 宋元宗, 郝虎, 牛饲美晴, 柳国胜, 肖昕, 佐伯武赖, 等. 疑难病研究 - citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(2): 125-128.

[10] Song YZ, Deng M, Chen FP, Wen F, Guo L, Cao SL, et al. Genotypic and phenotypic features of citrin deficiency: five-year experience in a Chinese pediatric center[J]. Int J Mol Med, 2011, 28(1): 33-40.

[11] Song YZ, Li BX, Chen FP, Liu SR, Sheng JS, Ushikai M, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: clinical and laboratory investigation of 13 subjects in mainland of China[J]. Dig Liver Dis, 2009, 41(9): 683-689.

[12] Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, Song YZ, Gao HZ, Lu YB, et al. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in *SLC25A13* gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency[J]. J Hum Genet, 2008, 53(6): 534-545.

[13] 温鹏强, 王国兵, 陈占玲, 崔冬, 袁泉, 宋萍, 等. Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 *SLC25A13* 基因分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(4): 306-308.

[14] 宋元宗, 郭丽, 杨艳玲, 韩连书, 小林圭子, 佐伯武赖. citrin 缺陷导致的生长发育落后和血脂异常: 一种新的临床表现型[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(5): 328-332.

[15] Zhao XJ, Tang XM, Zha QB, Shi SS, Song YZ, Xiao XM. Prenatal diagnosis of citrin deficiency in a Chinese family with a fatal proband[J]. Tohoku J Exp Med, 2011, 225(4): 273-276.

[16] 邢雅智, 邱文娟, 叶军, 韩连书, 许姗姗, 张惠文, 等. citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症临床和 *SLC25A13* 基因突变的研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(2): 180-185.

[17] Shigeta T, Kasahara M, Kimura T, Fukuda A, Sasaki K, Arai K, et al. Liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using heterozygote living donor[J]. Pediatr Transplant, 2010, 14(7): E86-E88.

[18] Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD)[J]. J Inherit Metab Dis, 2007, 30(2): 139-144.

[19] Tokuhara D, Iijima M, Tamamori A, Ohura T, Takaya J, Maisawa S, et al. Novel diagnostic approach to citrin deficiency: analysis of citrin protein in lymphocytes[J]. Mol Genet Metab, 2007, 90(1): 30-36.

[20] 陈剑虹, 林静吟. 羊膜腔穿刺术在产前诊断地中海贫血中的应用[J]. 国际医药卫生导报, 2009, 15(13): 44-46.

[21] 黄莹, 李东明. 改良羊水原位培养技术在产前诊断中的应用[J]. 广西医学, 2008, 30(12): 1852-1853.

[22] Wang ET, Sandberg R, Luo S, Khrebtkova I, Zhang L, Mayr C, et al. Alternative isoform regulation in human tissue transcriptomes[J]. Nature, 2008, 456(7221): 470-476.

[23] Weiss C, Zeng Y, Huang J, Sobocka MB, Rushbrook JL. Bovine NAD⁺-dependent isocitrate dehydrogenase: alternative splicing and tissue-dependent expression of subunit 1[J]. Biochemistry, 2000, 39(7): 1807-1816.

[24] Häslér R, Kerick M, Mah N, Hultschig C, Richter G, Bretz F, et al. Alterations of pre-mRNA splicing in human inflammatory bowel disease[J]. Eur J Cell Biol, 2011, 90(6-7): 603-611.

[25] Hansson O, Zhou Y, Renström E, Osmark P. Molecular function of *TCF7L2*: Consequences of *TCF7L2* splicing for molecular function and risk for type 2 diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2010, 10(6): 444-451.

[26] Maquat LE. Nonsense-mediated mRNA decay: splicing, translation and mRNP dynamics[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5(2): 89-99.

[27] Frischmeyer PA, Dietz HC. Nonsense-mediated mRNA decay in health and disease[J]. Hum Mol Genet, 1999, 8(10): 1893-1900.

(本文编辑: 王庆红)