

线粒体细胞病基因分析进展

杨光

西北工业大学 陕西西安

【摘要】线粒体细胞病在临床上是一种较为特殊的疾病，这一疾病的发生是由于呼吸链-氧化磷酸系统的一种出现缺陷，进而对患者有神经系统和肌肉组织产生损伤的一种疾病。本文中针对 mtRNA 的分子学特点作出了相应的探讨分析，针对线粒体细胞病的相关概念做出了研究，并针对 mtRNA 的单个突变热点基因以及检测方式进行了综述，旨在为临床医学中线粒体细胞病的后续诊疗工作开展提供帮助与参考。

【关键词】线粒体细胞病；病情特点；监测分析；临床研究

Advances in Gene Analysis of Mitochondrial Cytopathies

Guang Yang

Northwestern Polytechnical University, Xi'an, Shaanxi

【Abstract】Mitochondrial cell disease is a relatively special clinical disease. The occurrence of this disease is due to a defect in the respiratory chain-oxidative phosphate system, which in turn causes damage to the nervous system and muscle tissue of the patient. . In this paper, the molecular characteristics of mtRNA are discussed and analyzed accordingly, the concept of mitochondrial cell disease is studied, and the single mutation hotspot gene and detection methods of mtRNA are reviewed, aiming to provide a basis for mitochondrial cell disease in clinical medicine. Provide help and reference for the follow-up diagnosis and treatment of the disease.

【Keywords】mitochondrial cell disease; disease characteristics; monitoring analysis; clinical research

线粒体细胞病在临床上发病较为特殊，这一疾病的发生是由于患者的呼吸链-氧化磷酸系统出现缺陷进而导致的一种疾病，这一疾病一旦发生，会对患者的中枢神经系统以及肌肉组织产生损伤，而在近年来的临床研究发现线粒体细胞病一旦发生，可能会对患者所有的机体器官造成威胁，然而骨骼肌和神经系统对于能量的需求相对来说较高，并且具有较高的易感性，所以大部分线粒体缺陷患者在发病时症状表现以脑肌病为主。线粒体是细胞质中十分重要的细胞器而已，细胞器普遍存在于除了动物、成熟红细胞之外的所有真核细胞中的细胞来说，线粒体是生物进行氧化和能量转换的一个重要场所，在细胞进行生命活动时，约有 80%的能量都来源于线粒体，并且线粒体对于细胞的生长代谢以及人类的遗传来说都有十分重要的作用。而线粒体一旦出现问题，则会极大的影响患者的机体功能，并且还会影响人体的代谢状况，需要相关研究人员

针对这一疾病引起重视，并选择一个诊疗方式，以保障线粒体细胞病的治疗效果。

1 线粒体细胞病的相关概念

线粒体细胞病的发生是由于呼吸链一氧化磷酸烯都出线缺陷，进而对中枢神经系统和肌肉组织产生累积的一种疾病。线粒体细胞病在发生时以脑肌病为主，但这一疾病病情表现形式相对来说较为复杂，可对人体的多个系统产生损伤，常见的包括神经系统损伤、肌肉损害以及心脏传导阻滞等会导致患者出现糖尿病或身材矮小。针对患者进行实验室检查^[1]，可发现患者出现血清和脑脊液乳酸含量升高，而患者体内的骨骼肌细胞内存在破碎红纤维。对患者进行脑电图和影像学诊断，均存在一定程度的异常表现。针对患者进行临床分析时，依旧可以发现患者会出现线粒体脑肌病伴随存在乳酸性酸中毒的情况，部分患者可见慢性进行性眼外肌瘫痪综合征。目前临床上针对线粒体疾病进行诊断时，可

根据患者的临床症状和病情特点作出诊断, 同时还需要配合应用生化检测、电生理和影像学检查等方法确定患者的病情。目前在近年来的研究中, 发现研究人员认为 mtRNA 突变、核 DNA 或两者并存的突变均有可能导致线粒体出现功能性障碍, 进而引发患者出现相关疾病, 在针对患者进行临床诊疗时, 需根据患者的病情特点为患者选择对应的治疗方式。目前临床上仅存在对症治疗的相关治疗方式, 而并不存在能够根治这一疾病的方法, 所以需要进行深入的进一步研究。

2 mtRNA 的分子遗传学特点

线粒体 DNA 是独进于细胞核染色体外的一种环状双链分子。其中由 16569bp 组成, 其中包含 37 个基因编码以及 2 个 rRNAs, 22 个线粒体蛋白质需要装配 tRNAs 和呼吸链的 13 个关键亚单位。针对其分子遗传学特点进行分析, 可以发现许多不同的特点, 具体相关研究如下。

遗传密码: mtRNA 遗传密码与一般的哺乳动物和遗传密码存在一定的差异, mtRNA 的遗传密码整体来说重复性相对较小, 其中的信息密度更高, 在同等含量的 mtRNA 内, 所包含的遗传信息的总量相对更高。

母系遗传: mtRNA 在进行遗传时, 其中所包含的所有信息, 其来源均为卵母细胞。母体若携带存在突变, mtRNA 在遗传过程中, 就会将 mtRNA 遗传给所有的子代而子代无论任何性别都会受到遗传, 但在结果和遗传学的角度中显示只有在子代中的女性才会进一步将这种突变 mtRNA 进行二次遗传。所以 mtRNA 的遗传具有母系遗传的特征。

有丝分裂: 在细胞的分裂过程和成长过程中突变线粒体基因组的比例会在子代细胞中出现转变, 并且会在分裂过程中由于相关因素影响而出现临床表征的转变, 这种现象则会导致患者出现不同程度的症状表现。

变异: 在每一个细胞内, mtRNA 的成分与分子特征均完全一致, mtRNA 一旦出现突变, 则会对所有的基因组产生影响, 这种突变类型被称为同型突变。除了同型突变以外, 异型突变也十分常见。异形突变所指的是在相同的细胞或组织内野生型与突变型的 mtRNA 存在共同存在的特征, 大多数致病型, 突变, 均为异型变异, 而在大部分的细胞中也

包含有上千的线粒体, 每个线粒体中均包含 2~10 的 mtDNA 的拷贝。

就目前来说, 已经报道的 mtRNA 已经有了超过 170 个突变, 并且的记录中已经有了 1000 多个已知的多态型。而其中的非致病多态型通常都属于同型变异, 大多数的致病突变都属于异型变异。

3 mtRNA 的单个突变热点基因的常规检测方法

3.1 MELES

MELES 所指的是当患者出现线粒体疾病以及乳酸酸中毒相关症状时所表现出来的一种综合症。MELES 在 1984 年由美国医务人员首先报道, 并且在 1990 年, 相关研究人员针对 MELES 的病理特点进行了分析, 发现 MELES 患者的体内均存在 mtRNA3243A→G 突变, 并且 3243A→G 突变是导致 MELES 发生的一个主要因素。这一突变的产生会导致 tra 到基因形成突变, 进而影响线粒体内的蛋白质合成总量, 导致线粒体的蛋白质合成总量减少, 影响了线粒体的整体功能, 最终影响细胞的功能^[2]。在针对这一位点进行检测时, 相关研究人员通常情况下应用聚合酶链反应限制性片段长度多态性的方式进行检测。研究人员在进行检测时, 会首先扩增这一位点的相应片段, 并通过 ApaI 进行酶切, 而同时应用 10%PAGE 电泳进行鉴定。在进行鉴定时突变位点往往会产生一个新的酶切位点, 所以通过电泳进行分析可见突变型的患者的 mtRNA 中存在两个条带, 而野生型的患者仅包含一个条带。研究人员认为^[3], 这一突变位点在肌肉中的突变比例相较于在血液中的突变比例明显更高, 并且在研究调查中, 同样显示年龄较小的患者, 血液中的突变比例相较于成年人来说明显更高。这与患者机体组织功能和细胞的功能存在较大的差异, 而这些细胞组织中产生突变的 mtRNA 会出现累积, 这也提示相关研究人员在针对基因突变水平的检测时, 需要尽量选择含量较高的组织, 例如肌肉和毛发组织, 否则在进行淋巴细胞的检测时, 可能会出现假阴性的检测结果。

3.2 MERRF

MERRF 中包含肌阵挛性癫痫、小脑综合征以及乳酸血症; 在 1988 年相关临床研究人员针对患者进行病情和进行的分析时, 发现 MERRF 患者的神经症状严重程度与患者的呼吸链中细胞色素 C 氧化酶

活性降低程度和呼吸链中的NADH脱氢酶活性降低程度有极为密切的关联,而针对MERRF患者病情进行分析时,进一步发现了患者家系中的mtRNA的8344A→G的碱基置换^[3]。针对这一特点进行分析时,发现这一突变位于mtRNA的tRNALys基因上并且与tRNALys的TUC环有极为密切的关联这一环参与到tRNA与核糖体的连接中,而最终的结果则会对线粒体蛋白质的合成产生影响,导致线粒体的氧化磷酸化功能受到影响,最终导致患者机体出现MERRF的相关多系统病变,针对患者进行病情分析时可以发现8344点位出现了一个新的酶切位点,而这一酶切位点也可被应用于这一疾病的诊断中。在进行检测时^[4],通过应用NaeI消化PCR产物则能够确定tRNALys突变的PCR产物,电泳速度相较于野生型的mtRNA的PCI产物速度更快,并且在进行临床诊断时由于NaeI限制酶在临床上容易获得,所以这一诊断方式应用于MERRF的病情诊断中,能够获得较为良好的效果,值得进行推广^[5]。

4 讨论与总结

为了更快的针对检测点为了突变进行分析,研究人员针对了Agilent2100 bioanalyzer的常规点位突变检测能力做出了相应的研究,这一分析仪能够模拟凝胶电泳和实时定量分析的原理^[6],将多项功能集于一体,能够进行混合、温浴、反应并且将样本分离和检测集于一身相关研究人员在进行检测时,只需要将提取的DNA采用PCR进行扩增后,在应用限制性酶进行酶切,随后将其加入到分析仪的反应孔中,这样仪器就能够自动针对数据进行分析,并且采用凝胶电泳图谱的形式对结果进行显示。在对图像进行分析后,工作人员就能够针对DNA片段和大小浓度进行确认,通过这种方式就能够对突变进行检测,研究人员认为这一分析仪能够替代常用的凝胶电泳限制性片段长度的分析方法,能够针对mtRNA的突变定量进行细致化的分析,对于明确患者的病情和开展后续治疗来说都有不可忽视的作用。

线粒体脑肌病进行基因诊断,在临床上的应用价值良好,针对某些病情表现不明显的线粒体疾病加基因诊断,应用于其中,能够相对较为轻易的确

定患者的病情,然而针对mtRNA存在的意志型和mtRNA对这一疾病产生的影响,需要研究人员针对基因诊断的方式进行优化,尤其是需要针对nDNA进行深入研究,相信在未来的发展中,在生物学技术和临床医学技术的支持下线粒体脑肌病的基因诊断和临床治疗,也会变得更加优良。

参考文献

- [1] 任红. 线粒体NDI基因m.4160T>C变异致病性研究[D]. 山东大学,2022.
- [2] 李莎莎,王琦,钟斌,陈依焯,陈佳音,凌雁武. 基于生物信息学筛选阿尔茨海默病核心基因及其功能分析[J]. 右江民族医学院学报,2021,43(06):746-750+756.
- [3] 郭春雷. 帕金森病相关ATP13A2基因突变对内质网和细胞功能的影响研究[D]. 河南大学,2021.
- [4] 宋净洋,谷晓源,吴亦琦,范军林,范玲玲,王冠玉,王小婉,邢红霞,李超堃. 线粒体细胞色素b基因多态性与豫北地区帕金森病的关系[J]. 新乡医学院学报,2020,37(06):544-547+551.
- [5] 宋净洋. 线粒体细胞色素b基因变异与豫北地区帕金森病的关联性研究[D]. 新乡医学院,2020.
- [6] 刘翌,尹榕. 线粒体丙氨酰t-RNA合成酶基因突变相关的脑白质病研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019,46(06):688-691.

收稿日期: 2022年11月12日

出刊日期: 2022年12月12日

引用本文: 杨光, 线粒体细胞病基因分析进展[J]. 国际遗传前沿杂志, 2022, 3(1):1-3
DOI: 10.12208/j.ijgf.20220001

检索信息: 中国知网(CNKI Scholar)、万方数据(WANFANG DATA)、Google Scholar等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS