

联合氧化磷酸化缺陷症1型一家系 临床表型及 *GFMI* 基因突变分析

沈亚平¹, 严 恺², 董旻岳², 杨茹莱¹, 黄新文¹

1. 浙江大学医学院附属儿童医院遗传与代谢科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心
国家儿童区域医疗中心, 浙江 杭州 310052
2. 浙江大学医学院附属妇产科医院生殖遗传科 生殖遗传教育部重点实验室,
浙江 杭州 310006

[摘要] **目的:**分析一个联合氧化磷酸化缺陷症1型家系的临床表型及遗传学特点,明确其遗传学病因。**方法:**对先证者父母外周血DNA行全外显子组测序,对先证者(已故)干血斑标本、胎儿(先证者弟弟)羊水和先证者父母亲外周血行Sanger验证。**结果:**全外显子组测序和Sanger测序显示,先证者及其弟弟均为*GFMI*基因c.688G>A(p.G230S)与c.1576C>T(p.R526X)复合杂合突变,其中c.1576C>T系首次报道。先证者及其弟弟出生后均出现代谢性酸中毒、高乳酸血症、肝功能异常、喂养困难、小头畸形、生长发育落后、癫痫等临床表现,均在婴儿早期死亡。**结论:***GFMI*基因c.688G>A与c.1576C>T复合杂合突变是导致该家系联合氧化磷酸化缺陷症1型的遗传学原因。



[关键词] 先天性遗传性新生儿疾病和畸形;联合氧化磷酸化缺陷症1型;*GFMI*基因;代谢性酸中毒;全外显子组测序

[中图分类号] R394.3 **[文献标志码]** A

Analysis of *GFMI* gene mutations in a family with combined oxidative phosphorylation deficiency 1

SHEN Yaping¹, YAN Kai², DONG Minyue², YANG Rulai¹, HUANG Xinwen¹
(1. Department of Genetics and Metabolism, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, National Regional Medical Centre for Children, Hangzhou 310052, China; 2. Department of Reproductive Genetics, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Key Laboratory of Reproductive Genetics, Ministry of Education, Hangzhou 310006, China)
Corresponding author: HUANG Xinwen, E-mail: 6305022@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-2799-9155>

收稿日期:2020-05-12 接受日期:2020-08-25

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1002204)

第一作者:沈亚平(1984—),女,硕士,主管技师,主要从事儿童遗传代谢病基因检测与分析;E-mail: 6517066@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-1600-2081>

通信作者:黄新文(1968—),女,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事儿童遗传代谢病筛查和诊治;E-mail: 6305022@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-2799-9155>

[Abstract] Objective: To analyze the clinical phenotype and genetic characteristics of a family with combined oxidative phosphorylation deficiency 1 (COXPD-1). **Methods:** The whole exome sequencing was performed in parents of the proband; and the genetic defects were verified by Sanger sequencing technology in the dried blood spot of the proband, the amniotic fluid sample of the little brother of proband, and the peripheral blood of the parents. **Results:** Whole exome sequencing and Sanger validation showed compound heterozygous mutations of *GFMI* gene c.688G > A (p. G230S) and c.1576C > T (p. R526X) in both the proband and her little brother, and the c.1576C > T of *GFMI* variant was first reported. The two patients were died in early infancy, and presented with metabolic acidosis, high lactic acid, abnormal liver function, feeding difficulties, microcephaly, development retardation and epilepsy. **Conclusion:** *GFMI* gene c.688G > A and c.1576C > T compound heterozygous mutations are the cause of this family of COXPD-1.

[Key words] Congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities; Combined oxidative phosphorylation deficiency 1; *GFMI* gene; Metabolic acidosis; Whole exome sequencing

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(5):574-580.]

联合氧化磷酸化缺陷症 (combined oxidative phosphorylation deficiency) 是线粒体氧化磷酸化系统缺陷引起的一类遗传病,已知 39 种不同的类型,每种类型都有相应的致病基因,临床表现多样^[1]。联合氧化磷酸化缺陷症 1 型由 *GFMI* (MIM#606639) 基因突变引起,是一种罕见的常染色体隐性遗传病,多数患儿起病早、进展快、临床表现缺乏特异性,常在明确诊断前死亡,截至目前全世界仅报道 29 例。本文通过全外显子组测序及 Sanger 测序诊断一个联合氧化磷酸化缺陷症 1 型家系,探讨其临床表现及基因特点,为遗传学诊断和咨询提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

先证者母亲于 2019 年 2 月就诊于浙江大学医学院附属妇产科医院生殖遗传科,其第一胎(先证者)为妊娠 39 周顺产。先证者为女性,出生体质量为 2850 g,出生后 2 d 出现反复惊厥发作、低血糖、代谢性酸中毒;血液多种氨基酸及酰基肉碱增高;尿乳酸、2-羟基丁酸、丙酮酸及 3-羟基丁酸增高,于出生后 1 周左右因呼吸衰竭死亡,遗传学病因未明。先证者母亲本次就诊时已再次妊娠(第二胎)31 周,要求对胎儿进行基因检测,

后于妊娠 40⁺³ 周顺产。本研究通过浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会审查(2018-IRB-077),并经患者及家属知情同意。

1.2 试剂和仪器

血 DNA 提取试剂盒(QIAamp DNA Blood Mini Kit)为德国 Qiagen 公司产品;PCR 扩增试剂为日本 TaKaRa 公司产品。NanoDrop 2000 微量分光光度计和 PCR 扩增仪为美国 Thermo Fisher Scientific 公司产品。引物合成由生工生物工程(上海)股份有限公司完成。

1.3 基因组 DNA 提取

采集先证者父母亲外周血各 2 mL,EDTA 抗凝,4 °C 保存。先证者母亲本次妊娠 32 周时腹部超声引导下羊膜腔穿刺抽取羊水 30 mL,羊水培养 2 周后收集细胞。分别取父母亲 200 μL 抗凝血、羊水培养后收集的细胞和先证者干血斑标本,采用 DNA 提取试剂盒提取 DNA,经 NanoDrop 2000 微量分光光度计测定浓度后 -20 °C 冻存。

1.4 全外显子组测序筛查基因突变

对父母亲外周血 DNA 行全外显子组测序(由上海裕隆医学检验所股份有限公司完成),目标基因数 25 701 个,目标覆盖度达 99.7%,平均深度为 273.37 ×,其中平均深度超过 20 × 位点占 98.6%。

1.5 生物信息学方法分析基因突变及其致病性

将全外显子组测序结果与 ExAC、基因组突变频率数据库 (gnomAD)、千人基因组 (1000 Genomes) 数据库等进行比对, 获得低频率突变位点; 应用 SIFT、PolyPhen-2、MutationTaster 在线软件预测突变对蛋白质功能的影响是否有害; 查询 ClinVar、LOVD 和人类基因突变数据库 (HGMD) 是否有相应突变的记录, 最终获得可疑突变。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 指南对突变的致病性进行分析^[2]。

1.6 Sanger 测序验证基因突变

使用 Primer 5.0 软件设计引物。*GFMI* 基因 c. 688G > A 引物序列: 上游 5'-AGCTGCTTTATATTTTCTGTTCTGA, 下游 5'-GTTACTCTGCGTTTGATGAAGTTAT; *GFMI* 基因 c. 1576C > T 引物序列: 上游 5'-GCTTAGGAGGTTTTCTTTTCGGT, 下游 5'-TGTTTAATTACGTTGCATACTT。PCR 总反应体系为 50 μL: Premix Taq 25 μL, DNA 模板 2 μL, 上下游模板 (20 μmol/L) 各 1 μL, 去离子水补足至 50 μL。PCR 扩增程序: 95 °C 预变性 10 min, 然后 94 °C 变性 30 s, 60 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 45 s, 35 个循环后 72 °C 延伸 10 min。扩增产物进行 Sanger 测序, 测序工作由上海华大基因研究所完成, 测序结果与 *GFMI* 基因参考序列 (NM_024996.5) 进行比对。

2 结果

2.1 家族基因检测结果

全外显子组测序结果显示, 先证者父亲携带 *GFMI* 基因第 5 号外显子 c. 688G > A 杂合突变, 母亲携带 *GFMI* 基因第 14 号外显子 c. 1576C > T 杂合突变。Sanger 测序结果提示, 先证者及其弟弟 (胎儿) 均为 *GFMI* 基因 c. 688G > A 与 c. 1576C > T 复合杂合突变 (图 1)。

2.2 突变位点致病性分析预测结果

ClinVar、LOVD 和 HGMD 数据库显示, *GFMI* 基因 c. 688G > A 杂合突变为联合

氧化磷酸化缺陷症 1 型的已知致病突变; *GFMI* 基因 c. 1576C > T 杂合突变尚未见文献报道。根据 ACMG 指南, c. 1576C > T 突变为无义突变 (PVS1: 当一个疾病的致病机制为功能丧失时的无功能突变); 检索 ExAC、gnomAD 和 1000 Genomes 数据库, 在正常对照人群中均未发现 c. 1576C > T 突变 (PM2: 数据库中正常对照人群中未发现的突变); 反式位置上的 c. 688G > A 杂合突变为“致病的”突变 (PM3: 经父母验证后, 在隐性遗传病中的反式位置上检测到致病突变)。基于以上结果, 最终该突变致病性评级为“致病的”。

2.3 患儿临床结局

患儿男性, 出生体质量为 2320 g, 足月小样儿, 因羊水验证结果明确为 *GFMI* 基因 c. 688G > A 与 c. 1576C > T 复合杂合突变, 出生后即转新生儿病房。血气分析提示代谢性酸中毒, 酸碱度为 7.17 ~ 7.38, 高乳酸血症 (17 ~ 20 mmol/L), 低血钾 (3.2 mmol/L), 低血钙 (1.3 ~ 2.3 mmol/L), 低血糖 (1.6 ~ 2.9 mmol/L), 对症处理 5 d 后转当地医院静脉营养支持、对症支持治疗 1 个月, 病情平稳出院。患儿在家 1 个月喂养困难, 体质量不增, 于 2 月龄时因“反应差、少吃 2 d”再次入当地医院, 经纠酸、补液、输血、抗感染等治疗 2 d, 仍出现持续代谢性酸中毒、高乳酸血症 (16 ~ 21 mmol/L), 反应差, 面部抽搐遂转入浙江大学医学院附属儿童医院。体检患儿体质量为 2500 g, 身高为 53 cm, 小头畸形 (头围 32 cm), 高腭弓, 低耳位, 眼距宽, 双手通贯掌; 血气分析显示酸碱度为

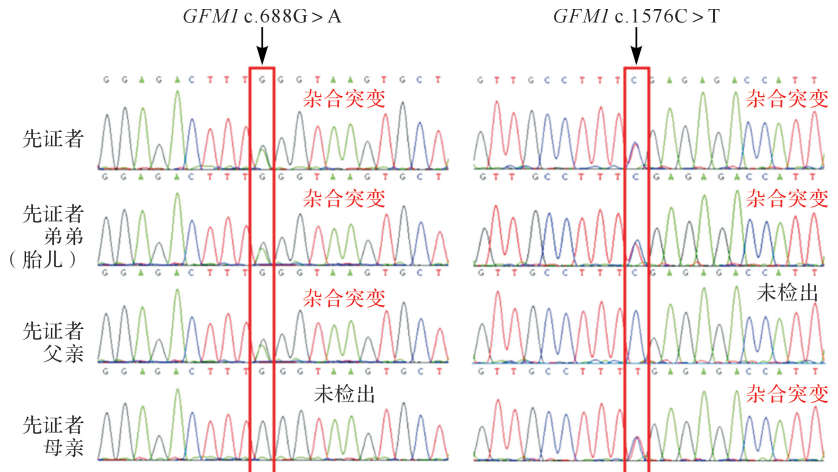
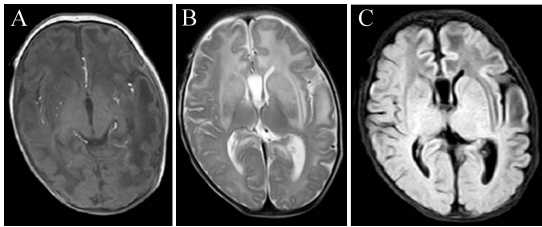


图 1 联合氧化磷酸化缺陷症 1 型一家系 *GFMI* 基因测序结果
Figure 1 Sequencing results of *GFMI* gene in this combined oxidative phosphorylation deficiency 1 family

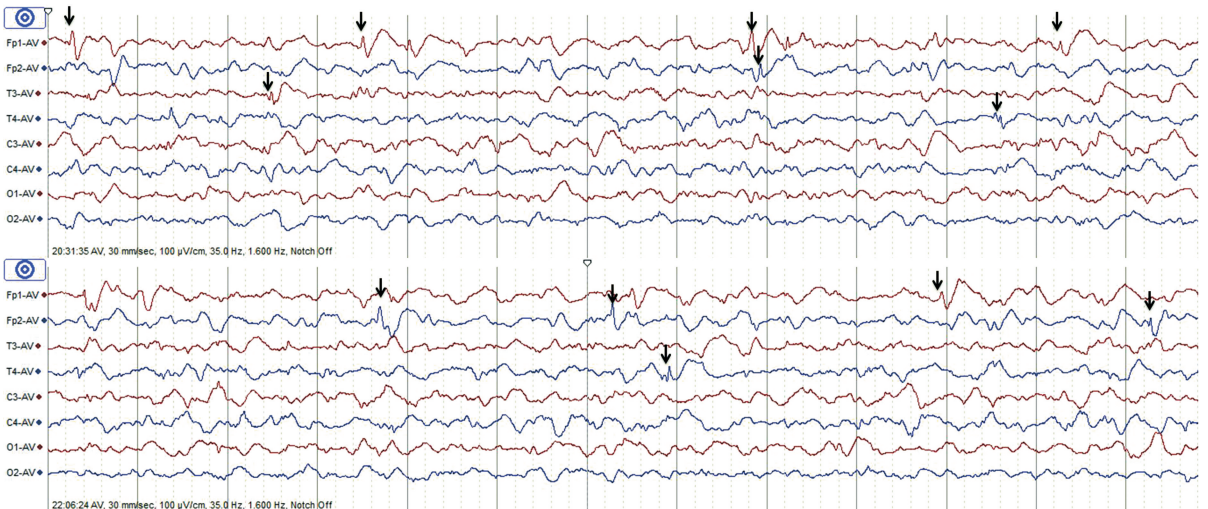
6.97 ~ 7.26, 乳酸为 16.5 ~ 22.0 mmol/L; 总胆红素为 60.0 ~ 176.9 $\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸转氨酶为 231 ~ 246 U/L, 血氨为 57 ~ 119 $\mu\text{mol/L}$; 凝血功能低下, 凝血酶原时间为 42.3 ~ 100 s; 头颅 MRI 提示患儿双侧大脑半球皮层薄, 白质呈长 T_1 长 T_2 信号改变, 双侧颞叶呈囊样, 双侧基底节损害 (图 2); 长程脑电监测提示患儿两侧额颞区多灶棘慢波发放 (图 3); 心脏多普勒超声检查提示患儿卵圆孔未闭 (外径 0.22 cm), 三尖瓣轻度反流; 心电图提示患儿窦性心动过速。纠正患儿酸中毒, 输注血浆, 口服左卡尼汀、辅酶 Q10、维生素 B1、维生素 B2、维生素 B6、生物素、甲钴胺、蛋白琥珀酸亚铁、熊去氧胆酸等对症治疗无效, 患儿于 3.5 月龄时死于多器官功能衰竭。



A、B、C 分别为患儿头颅 MRI 的 T_1 、 T_2 、液体抑制反转恢复序列 (Flair) 图, 显示双侧皮层薄, 颞叶呈囊样, 基底节损害。

图 2 联合氧化磷酸化缺陷症 1 型患儿 (先证者弟弟) 头颅 MRI 图

Figure 2 Cranial MRI of the child (proband's brother) with combined oxidative phosphorylation deficiency 1



图中箭头所指均为棘慢波。

图 3 联合氧化磷酸化缺陷症 1 型患儿 (先证者弟弟) 长程脑电监测图

Figure 3 Long range electroencephalography of the child (proband's brother) with combined oxidative phosphorylation deficiency 1

3 讨论

GFMI 基因定位于染色体 3q25.32, 包含 18 个外显子, 大小约 48 kb, 编码线粒体延伸因子 G1 蛋白 (mitochondrial elongation factor G1, mtEFG1)^[3]。该蛋白由 751 个氨基酸组成, 大小约 80 000, 是一种位于细胞核内的 GTP 酶, 包含 GTP_EFTu、GTP_EFTu_D2、EFG_II、EFG_IV 和 EFG_C 五个 pfam 结构域, 在线粒体蛋白翻译的延伸阶段催化肽基转移核糖核酸从核糖体 A 位点到 P 位点的移位, 完成蛋白质组装^[4]。小鼠 *GFMI* 基因敲除后胚胎死亡, 提示 *GFMI* 基因在线粒体翻译和胚胎发生中具有关键作用^[5]。*GFMI* 基因突变引起线粒体氧化磷酸化功能受损。

Coenen 等^[6]于 2004 年首次报道 2 例 *GFMI* 纯合突变的联合氧化磷酸化缺陷症 1 型患儿, 均在新生儿早期死亡。截至目前文献报道联合氧化磷酸化缺陷症 1 型患儿 29 例, 多表现为早发性脑病、肝病、小头畸形、喂养困难和高乳酸血症, 部分患儿宫内发育迟缓, 心脏、肾脏发育异常, 生长发育障碍, 轻微面容异常^[1,6-18]。16 例患儿均在出生后 1 周内发病, 死亡年龄为出生后 45 min 到 3 岁, 病死率高达 55.2%, 其中 13 例出现肝功能损害或衰竭; 10 例患儿主要表现为神经系统受累, 包括肌张力减退/障碍, 婴儿痉挛症等, 随访年龄 15 月龄 ~ 15 岁。研究者根据临床特点将联合氧

化磷酸化缺陷症 1 型分为肝型和脑型,肝型患儿神经系统和肝脏均受累、临床表现严重,早期病死率高;脑型患儿主要为神经系统受累、临床表现较轻,存活期较长^[10,13]。本文资料中,先证者及其弟弟均在新生儿早期发病,出现反复代谢酸中毒、高乳酸、喂养困难、生长发育落后、癫痫、肝功能异常、小头畸形等,属于肝型,合并严重脑损害,病情进展迅速,最终分别于 7 日龄和 3.5 月龄时死亡。

截至目前,共发现 *GFMI* 基因致病突变 31 个,包含错义突变、无义突变、移码突变、非移码突变、插入缺失突变、内含子突变、外显子重复七种突变方式,其中 c. 2011C > T、c. 688G > A 和 c. 748C > T

三种错义突变等位基因突变频率较高(表 1)。c. 2011C > T 可能为法国人群的热点突变,携带该错义突变的患儿临床表现相对较轻,大部分可存活至儿童期^[10,11,13,18]。Galmiche 等^[10]通过蛋白三维结构软件预测 *GFMI* 基因突变患儿携带的错义突变,发现肝型患儿携带的 c. 521A > G (p. N174S)、c. 961T > C (p. S321P) 和 c. 1193T > C (p. L398P) 错义突变发生在 mtEFG1 蛋白的中心位置,而临床表现较轻的脑型患儿携带的 c. 1487T > G (p. M496R)、c. 748C > T (p. R250W) 和 c. 2011C > T (p. R671C) 错义突变则发生在 mtEFG1 蛋白的周边位置,提示 *GFMI* 基因不同位

表 1 联合氧化磷酸化缺陷症 1 型患者已报道的 *GFMI* 基因等位基因突变频率表

Table 1 The allele mutation frequency of *GFMI* gene in patients with combined oxidative phosphorylation deficiency 1

编号	核苷酸改变	氨基酸改变	外显子位置	突变类型	等位基因突变个数	等位基因突变频率	参考文献序号
1	c. 100C > T	p. R34X	2	无义	1	0.016	18
2	c. 130_137delGAAAAAATinsAAAAAAA	p. E44_I46delinsKKK	2	插入缺失	4	0.065	12
3	c. 139C > T	p. R47X	2	无义	1	0.016	8
4	c. 170C > A	p. S57Y	2	错义	1	0.016	15
5	c. 238A > G	p. K80E	3	错义	1	0.016	17
6	c. 248A > T	p. D83V	3	错义	1	0.016	18
7	c. 521A > G	p. N174S)	4	错义	4	0.065	6
8	c. 539delG	p. G180Afs * 11	4	移码	1	0.016	9
9	c. 688G > A	p. G230S	5	错义	5	0.081	9
10	c. 689 + 908G > A	不造成氨基酸改变,但可能影响蛋白表达	5	内含子	2	0.032	14
11	c. 748C > T	p. R250W	6	错义	5	0.081	1
12	c. 720delT	p. E241NfsX1	6	移码	2	0.032	11
13	c. 910A > G	p. K304E	7	错义	1	0.016	11
14	c. 958C > G	p. P320A	7	错义	1	0.016	18
15	c. 961T > C	p. S321P	7	错义	2	0.032	7
16	c. 964G > A	p. E322K	7	错义	1	0.016	12
17	c. 1149_1160del	p. I384_T387del	9	非移码	1	0.016	18
18	c. 1193T > C	p. L398P	9	错义	2	0.032	10
19	c. 1297_1300del	p. D433Kfs * 20	10	移码	1	0.016	18
20	c. 1404delA	p. G469Vfs * 84	12	移码	2	0.032	12
21	c. 1487T > G	p. M496R	12	错义	1	0.016	8
22	c. 1546T > C	p. C516R	13	错义	1	0.016	18
23	c. 1571C > T	p. A524V	13	错义	1	0.016	18
24	c. 1576C > T	p. R526X)	13	无义	2	0.032	本文资料
25	c. 1655T > G	p. V552G	14	错义	1	0.016	12
26	c. 1686delG	p. D563Tfs * 24	14	移码	2	0.032	16
27	c. 1765-2_1765-1delAG	p. G589	15	错义	2	0.032	7
28	c. 1822C > T	p. R608W	15	错义	1	0.016	18
29	c. 1922C > A	p. A641E	16	错义	1	0.016	18
30	c. 2011C > T	p. R671C	16	错义	11	0.177	12
31	exon14-18dup	不造成氨基酸改变,但可能影响蛋白表达	14 ~ 18	重复	1	0.016	18

置的错义突变表现出不同的临床表型,可能由于 mtEFG1 蛋白不同区域的改变对线粒体翻译有不同程度的影响^[8]。c. 688G > A 错义突变蛋白预测位于 mtEFG1 蛋白的周边位置,携带 c. 688G > A 与 c. 238A > G (p. K80E) 复合杂合突变的患儿表现为生长发育迟缓、癫痫、轻度乳酸中毒,在 15 岁时仍存活^[16-17]。然而,携带 c. 688G > A 与 c. 1686delG (p. D563Tfs * 23)、c. 688G > A 与 c. 539delG (p. G180Afs * 11) 复合杂合突变则为严重的肝型,患儿均在早期死亡^[9,16]。本文资料中,先证者及其弟弟均为 *GFMI* 基因 c. 688G > A 与 c. 1576C > T 复合杂合突变,病情严重,属于肝型。因此,*GFMI* 基因错义突变的氨基酸位置与临床表型的相关性尚不明确。此外,在同一家系基因型相同的成员中,临床表型差异较大,可能与修饰基因差异、新生儿时期的感染或护理水平不同等原因有关^[14],其基因型和临床表型之间的相关性也需要进一步论证。

综上所述,本文报道了一个 *GFMI* 基因复合杂合突变的联合氧化磷酸化缺陷症 1 型家系,其中 c. 1576C > T 为首次报道,扩大了 *GFMI* 基因突变谱。由于联合氧化磷酸化缺陷症 1 型临床表现缺乏特异性,病情进展快,对不明原因酸中毒、高乳酸、抽搐及肝病的患儿,应尽早进行基因检测明确遗传学病因。婴儿突然死亡且未明确遗传学病因的情况下,再生育时可通过高通量测序等基因检测手段预测,结合前一胎新生儿筛查干血斑标本的测序验证,有效地判断出生缺陷的发生。

参考文献

- [1] SMITS P, ANTONICKA H, VAN HASSELT P M, et al. Mutation in subdomain G' of mitochondrial elongation factor G1 is associated with combined OXPHOS deficiency in fibroblasts but not in muscle [J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19 (3): 275-279. DOI:10.1038/ejhg.2010.208.
- [2] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17 (5): 405-424. DOI:10.1038/gim.2015.30.
- [3] GAO J, YU L, ZHANG P, et al. Cloning and characterization of human and mouse mitochondrial elongation factor G, GFM and Gfm, and mapping of GFM to human chromosome 3q25.1-q26.2 [J]. *Genomics*, 2001, 74 (1): 109-114. DOI:10.1006/geno.2001.6536.
- [4] SMITS P, SMEITINK J, VAN DEN HEUVEL L. Mitochondrial translation and beyond: processes implicated in combined oxidative phosphorylation deficiencies [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 2010: 737385. DOI:10.1155/2010/737385.
- [5] KOSCIELNY G, YAIKHOM G, IYER V, et al. The International Mouse Phenotyping Consortium Web Portal, a unified point of access for knockout mice and related phenotyping data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42 (Database issue): D802-D809. DOI:10.1093/nar/gkt977.
- [6] COENEN M J, ANTONICKA H, UGALDE C, et al. Mutant mitochondrial elongation factor G1 and combined oxidative phosphorylation deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (20): 2080-2086. DOI:10.1056/NEJMoa041878.
- [7] ANTONICKA H, SASARMAN F, KENNAWAY N G, et al. The molecular basis for tissue specificity of the oxidative phosphorylation deficiencies in patients with mutations in the mitochondrial translation factor EFG1 [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15 (11): 1835-1846. DOI:10.1093/hmg/ddl106.
- [8] VALENTE L, TIRANTI V, MARSANO R M, et al. Infantile encephalopathy and defective mitochondrial DNA translation in patients with mutations of mitochondrial elongation factors EFG1 and EFTu [J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 80 (1): 44-58. DOI:10.1086/510559.
- [9] BALASUBRAMANIAM S, CHOY Y S, TALIB A, et al. Infantile progressive hepatoencephalomyopathy with combined OXPHOS deficiency due to mutations in the mitochondrial translation elongation factor gene GFMI [J]. *JIMD Rep*, 2012, 5: 113-122. DOI:10.1007/8904_2011_107.
- [10] GALMICHE L, SERRE V, BEINAT M, et al. Toward genotype phenotype correlations in GFMI mutations [J]. *Mitochondrion*, 2012, 12 (2): 242-247. DOI:10.1016/j.mito.2011.09.007.
- [11] CALVO S E, COMPTON A G, HERSHMAN S G, et al. Molecular diagnosis of infantile mitochondrial disease with targeted next-generation sequencing [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4 (118): 118ra10. DOI:10.1126/scitranslmed.3003310.
- [12] RAVN K, SCHÖNEWOLF-GREULICH B, HANSEN R M, et al. Neonatal mitochondrial hepatoencephalopathy caused by novel *GFMI* mutations [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2015, 3: 5-10. DOI:10.1016/j.ymgmr.2015.01.004.
- [13] BRITO S, THOMPSON K, CAMPSTOL J, et al.

- Corrigendum: Long-term survival in a child with severe encephalopathy, multiple respiratory chain deficiency and *GFMI* mutations [J]. **Front Genet**, 2015, 6:254. DOI:10.3389/fgene.2015.00254.
- [14] SIMON M T, NG B G, FRIEDERICH M W, et al. Activation of a cryptic splice site in the mitochondrial elongation factor *GFMI* causes combined OXPHOS deficiency [J]. **Mitochondrion**, 2017, 34: 84-90. DOI:10.1016/j.mito.2017.02.004.
- [15] KOHDA M, TOKUZAWA Y, KISHITA Y, et al. A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies [J/OL]. **PLoS Genet**, 2016, 12 (1): e1005679. DOI:10.1371/journal.pgen.1005679.
- [16] 尤艺杰, AGNÈS Rotig, 王建设. *GFMI* 突变所致儿童急性肝衰竭 1 例: 质疑 *GFMI* 错义突变位置决定临床表型 [J]. **中国循证儿科杂志**, 2016, 11 (5): 369-372. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2016.05.011. YOU Yijie, AGNÈS Rotig, WANG Jianshe. Acute liver failure caused by *GFMI* mutations in a child ; the relationship between *GFMI* missense mutation and the peripheral amino acid and the change of clinical phenotype [J]. **Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics**, 2016, 11 (5): 369-372. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2016.05.011. (in Chinese)
- [17] NASR E N, MIKKILINENI S, HEWSON S, et al. Expansion of the known phenotype for mitochondrial translation elongation factor G1 (EGF1) due to *GFMI* mutations [J]. **Clinical Biochemistry**, 2014, 47 (15): 144. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2014.07.060.
- [18] BARCIA G, RIO M, ASSOULINE Z, et al. Clinical, neuroimaging and biochemical findings in patients and patient fibroblasts expressing ten novel *GFMI* mutations [J]. **Hum Mutat**, 2020, 41 (2): 397-402. DOI:10.1002/humu.23937.

[本文编辑 刘丽娜 沈 敏]

· 学术动态 ·

许正平教授和盛静浩教授团队发现血管生成素可维持肠道菌群稳态

2020年8月25日,许正平教授和盛静浩教授团队利用临床样本、血管生成素(angiotensin, ANG)基因缺失小鼠和多种肠炎模型证明肠道分泌的ANG通过差异调控 α 变形菌纲(α -Proteobacteria)和毛螺菌科(Lachnospiraceae)的生长而维持肠道微生态平衡; *Ang1* 缺失导致肠道菌群紊乱,促进小鼠肠炎进展。研究结果以“Angiotensin maintains gut microbe homeostasis by balancing α -proteobacteria and lachnospiraceae”为题发表在《胃肠道》(*Gut*)上(<https://gut.bmj.com/content/early/2020/08/25/gutjnl-2019-320135.long>)。

研究人员对 *Ang1* 基因缺失小鼠和野生型小鼠进行肠炎诱导,发现 *Ang1* 缺失小鼠肠炎症状显著加重。进一步将 *Ang1* 基因缺失小鼠的粪便转移到野生型小鼠肠道中,发现后者的肠炎症状也明显加重,以上证据提示 ANG 可以通过调节肠道菌群而影响炎症性肠病进程。然后,他们利用高通量测序技术发现 *Ang1* 缺失小鼠肠道菌群变化显著,主要特征为 α 变形菌纲增多和毛螺菌科减少。更有意义的是,通过细菌培养与鉴定技术筛选得到受 ANG 调控的菌种,分别为属于 α 变形菌纲的缺陷短波单胞菌 (*B. diminuta*) 和少动鞘氨醇单胞菌 (*S. paucimobilis*), 属于毛螺菌科的 *Anaerostipes sp.* 和 *Blautia sp.*。在小鼠模型上证实前者具有促进肠炎的作用,而后者可以抑制肠炎发生。以上结果提示这些差异菌种可作为临床诊断炎症性肠病的指标,且两个毛螺菌科菌株具有预防或治疗炎症性肠病的潜能,将来可能开发为应用于临床炎症性肠病的益生菌制剂。

研究人员发现 ANG 能选择性地结合并有效杀伤 α 变形菌纲, α 变形菌纲菌种与毛螺菌科菌种存在相互抑制作用。通过给 *Ang1* 缺失小鼠消化道补充重组 ANG1 蛋白,小鼠肠道菌群紊乱得到有效恢复,肠炎症状也明显减轻。这为 ANG 的临床转化应用提供了实验依据。

孙德森博士研究生、白荣盘博士和周伟主任医师为该论文的共同第一作者。该研究成果得到国家自然科学基金和浙江省自然科学基金等资助。