

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424004

· 耳科疾病专栏 ·

## 线粒体耳聋的研究进展

沈世敏<sup>1,2</sup>, 于娟<sup>1</sup>, 陈小婉<sup>1,2</sup>

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:**线粒体耳聋是线粒体功能障碍引起的听力损失, 主要由线粒体 DNA (mtDNA) 突变引起, 受核基因调控, 并和环境因素等相互作用。线粒体功能障碍不仅会引起遗传性综合征性耳聋和非综合征性耳聋, 而且参与年龄相关性耳聋的发病。近年来线粒体耳聋越来越受到人们关注, 各个方面的研究也取得了一定的进展。因此, 本文从线粒体耳聋的研究模型、致病机制、研究方法以及干预策略等方面的进展进行综述, 旨在为将来该病的进一步研究提供参考。

**关键词:**线粒体耳聋; 发病机制; 研究方法; 干预策略

**中图分类号:**R764.43

## Research progress of mitochondrial deafness

SHEN Shimin<sup>1</sup>, YU Juan<sup>1</sup>, CHEN Xiaowan<sup>1,2</sup>

(1. *the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China*; 2. *Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China*)

**Abstract:** Mitochondrial deafness is a hearing loss of mitochondrial dysfunction, which is mainly caused by mitochondrial DNA (mtDNA) mutations. Mitochondrial deafness is regulated by nuclear genes and affected by the environmental factors. Mitochondrial dysfunction is associated with not only hereditary syndromic and nonsyndromic deafness, but also with age-related deafness. In recent years, mitochondrial deafness has attracted more and more attention. Some progress has been made in the study of mitochondrial deafness. Therefore, this paper reviews the research models, pathogenic mechanisms, research methods, and intervention strategies of mitochondrial deafness. The purpose of the paper is to provide reference for the further study of the disease in the future.

**Keywords:** Mitochondrial deafness; Pathogenesis; Research methods; Intervention strategies

耳聋是影响人类生活质量和导致残疾的主要问题之一。遗传性耳聋约占耳聋的60%, 线粒体相关基因突变是引起遗传性耳聋的重要原因之一。线粒体耳聋的临床表型呈高度差异, 发病可以为先天性感音神经性耳聋, 或者在后天环境因素如氨基糖苷类药物作用下发病<sup>[1-2]</sup>; 耳聋的程度从轻度到极重度不等<sup>[2]</sup>, 部分患者还表现出渐进性加重的耳聋<sup>[3]</sup>; 耳聋部分表现为非综合征性耳聋, 也可以是线粒体糖尿病等的症状之一<sup>[4]</sup>。

线粒体耳聋的病理机制和其他线粒体病一样, 与细胞的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成不足、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成增加

及继发的细胞损伤和凋亡相关<sup>[5]</sup>。临床表型的高度异质性不仅和线粒体病的阈值效应相关<sup>[6]</sup>, 也与核基因调控和环境因素协同作用相关。近年来线粒体耳聋得到了越来越多的关注, 研究取得了一定的进展, 本文将从线粒体耳聋的研究模型、致病机制及干预等方面对该病的进展进行综述。

### 1 研究模型进展

线粒体耳聋的机制研究初期基于永生化淋巴细胞系 (immortalized lymphoblastoid cells, ILCs)、转线粒体融合细胞系和酵母等进行。近年来随着诱导性

基金项目: 甘肃省自然科学基金(20JR5RA365)。

第一作者简介: 沈世敏, 女, 在读硕士研究生。

通信作者: 陈小婉, Email: Ldyy\_chenxw@lzu.edu.cn

多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)和转基因小鼠模型的建立,使机制研究得以深入。

### 1.1 ILCs

ILCs 是通过 EB 病毒在体外感染外周血而得到的增殖活跃的 B 淋巴细胞群。由于该细胞系易于制备和培养,能够携带研究个体的全部遗传信息,被广泛用于线粒体突变的机制研究。利用人外周血建系虽易于取材,但有时反复采血给研究带来不便。孙吉吉等<sup>[7]</sup>对建系方法进行改进,成功利用冻存血液建立了 ILCs。该方法中 B 细胞转化率高,用血量少,更易于重复建系。虽然 ILCs 具有上述优点,但淋巴细胞保留了被研究个体的全部遗传信息,核遗传信息存在个体差异,因此,实验结果可能会受到核遗传背景的影响。

### 1.2 融合细胞系

通过转线粒体技术建立的融合细胞系能使核遗传背景一致,排除不同个体核基因差异可能引起的影 响,更准确地反映线粒体突变后的功能变化。King 等<sup>[8]</sup>首次使用溴化乙锭清除 143BTK-细胞系的 mtDNA 得到  $\rho^0$  细胞。随后将待研究细胞的细胞质与  $\rho^0$  细胞进行融合,得到了融合细胞系。Chomyn 等<sup>[9]</sup>利用血小板作为 mtDNA 供体,与  $\rho^0$  细胞融合也制备出了融合细胞系模型,该方法在融合前不需要对供体细胞去核,实验步骤较简化。融合细胞系有助于明确核基因在 mtDNA 突变分子机制中的作用,但  $\rho^0$  细胞来源于骨肉瘤细胞系,融合后的细胞系可能出现非整数倍体扩增,因此研究前需要对转线粒体细胞进行核型分析<sup>[7]</sup>。

### 1.3 酿酒酵母

酵母细胞因细胞周期调控、减数分裂和 DNA 修复与人类基因高度相似<sup>[10]</sup>,已被广泛用于遗传学研究。此外,酵母中还存在人线粒体调控基因的同源基因 *MTO2* 等<sup>[11-13]</sup>。因此,酵母被用于研究线粒体突变与核基因相互作用。但由于酵母是单细胞真核生物,仍然无法解决耳聋的组织特异性问题。

### 1.4 iPSCs

耳聋的研究一直受限 于毛细胞的取材和体外存活时间<sup>[14]</sup>。iPSCs 具有多向分化的潜能,在体外可诱导分化为耳蜗祖细胞和毛细胞,在耳聋的机制研究方面有良好的应用前景。Chen 等<sup>[15]</sup>已经成功利用携带突变的 ILCs 生成 iPSCs,并利用该 iPSCs 分化出毛细胞样细胞,该细胞具有毛细胞的部分结构特征以及电生理特征。这表明 iPSCs 能够进行线粒体耳聋建模,是深入研究的理想细胞模型。

## 1.5 动物模型

尽管现有的研究已经明确 mtDNA 突变在线粒体疾病发病机制中的作用,但基因型-表型之间的关系仍不清楚,其中最大的障碍就是缺乏动物模型。线粒体的遗传方式导致传统同源重组策略无法适用,同时双层脂质膜阻挡编辑工具如 Cas 核酸酶进入到线粒体内部,因此构建 mtDNA 突变的动物模型极其困难。

研究者们先将胚胎干细胞和致病性 mtDNA 突变的细胞质融合,然后将 ESCs 注射入胚囊,再移植胚胎来构建携带突变的转基因小鼠家系<sup>[16-17]</sup>。Tani 等<sup>[18]</sup>利用该方法产生了携带 tRNA<sup>Leu(UR)</sup> A2748G 突变的小鼠模型。模型中的突变能够以母系遗传方式传代,在各组织中均有分布,表现出与人类患者相似的代谢紊乱,但尚无耳聋相关突变的模型。

## 2 致病机制研究进展

线粒体氧化呼吸功能障碍导致 ATP 合成减少,并且增加线粒体内 ROS 的产生,引起线粒体和细胞的氧化损伤及凋亡<sup>[5]</sup>,能量需求较高的组织例如大脑、心脏、骨骼肌等易受影响。听觉系统细胞的能量代谢需求较高,在生理功能严重受损后将出现听力减退或耳聋。mtDNA 和核基因的突变都会引起线粒体氧化呼吸链的功能障碍。

### 2.1 12S rRNA 突变

A1555G 突变是最常见的药物性耳聋位点。1993 年 Prezant 等<sup>[1]</sup>在药物性耳聋的家系中发现了 A1555G 突变。A1555G 突变在密码识别区形成 C-G 碱基对,使得线粒体 12S rRNA 的二级结构与大肠杆菌的 16S rRNA 相类似,当使用氨基糖苷类药物后药物与线粒体核糖体结合,干扰线粒体蛋白的翻译而造成耳聋<sup>[19]</sup>。后续的实验发现患者的突变负荷程度越高,耳聋程度越重,氨基糖甙类药物敏感度同时增加,进一步证实了该理论<sup>[20-21]</sup>。但 A1555G 突变在不合并用药时也会引起非综合征性耳聋<sup>[22]</sup>。Raimundo 等<sup>[23]</sup>发现 A1555G 突变的细胞系中线粒体核糖体高甲基化,并且促凋亡转录因子 E2F1 被 AMP 依赖蛋白激酶(AMP-dependent protein kinase, AMPK)途径激活。随后构建过表达 12S rRNA 甲基转移酶的小鼠模型进行验证,发现模型小鼠表现出听力减退,在内耳血管纹和螺旋神经节出现细胞凋亡,加深了对 A1555G 突变致聋机制的了解。

Zhao 等<sup>[24]</sup>在氨基糖苷类药物性耳聋的中国家

系中发现了 C1494T 突变。C1494T 突变后形成与 A1555G 突变类似的 U1494 - 1555A 碱基对,推测同样增强了氨基糖苷类药物的亲和力。携带突变的细胞系在巴龙霉素或新霉素作用下生长速率及总耗氧量显著降低,ATP 生成减少证明了这一推测。

12S rRNA 上的 T1095C 和 961delT/insC(n) 突变等也与非综合征性耳聋有关<sup>[25]</sup>。

## 2.2 线粒体 tRNA 突变

tRNA 负责在蛋白合成过程中转运氨基酸,其功能障碍会导致氧化呼吸链的蛋白质合成受阻。近年来,线粒体 tRNA 突变是耳聋研究的热点,已报道了 40 余个耳聋相关的突变位点,并鉴定了 20 余个致病位点<sup>[26-27]</sup>,多引起稳态 tRNA 水平的减少,影响线粒体蛋白质的合成。

新西兰耳聋家系中发现的 T7445C 突变会引起 tRNA<sup>Ser(UCN)</sup> 前体的加工速率降低,导致细胞中 tRNA<sup>Ser(UCN)</sup> 水平降低约 70%,线粒体总蛋白质合成水平下降约 45%,氧化呼吸链 ND6 亚基的水平下降<sup>[28]</sup>。中国耳聋家系中发现的 C5783T 突变后通过降低 tRNA<sup>Cys</sup> 的解链温度,使 tRNA 稳定性降低,氨酰化水平降低导致半胱氨酸转运异常,进而影响线粒体蛋白质的合成<sup>[29]</sup>。

tRNA 转录后修饰异常也是致聋的主要机制之一。A3243G 突变引起 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 反密码子 34 位碱基(U34)的牛磺酸 5-甲基( $\tau$ m5U)修饰异常,出现亮氨酸密码子 UUG 识别障碍,引起 ND6 亚基的翻译异常,导致氧化呼吸链功能异常<sup>[30-31]</sup>。A14692G 突变使 tRNA<sup>Glu</sup> T $\Psi$ C 环的 55 位尿苷不能被修饰为假尿苷,tRNA<sup>Glu</sup> 无法正确折叠,稳定性下降引起氨酰化效率降低,蛋白质合成异常<sup>[32]</sup>。A4295G 突变引起 tRNA<sup>Leu</sup> 反密码子环的 t6A37 修饰被 m1G37 修饰取代,导致 tRNA<sup>Leu</sup> 反密码子环的构象改变,同样影响了稳定性及氨酰化水平<sup>[33]</sup>。

## 2.3 核基因与核修饰基因

线粒体耳聋不同的突变外显率存在差异,相同的突变外显率也存在差异,例如 A1555G 突变在有或没有氨基糖苷类药物使用史时,耳聋的平均外显率分别为 28.1% 和 21.5%<sup>[22]</sup>,因此必然存在核基因或者核调控基因的参与。核基因不仅参与编码氧化呼吸链的亚基蛋白,还参与呼吸链的装配,调控转录和翻译等多个过程<sup>[34]</sup>,已知氨酰-tRNA 合成酶和 tRNA 修饰酶的变异和线粒体耳聋相关。

### 2.3.1 氨酰-tRNA 合成酶

线粒体氨酰-tRNA 合成酶(mitochondrial amino-

acyl-tRNA synthetases, t-aaRSs) 负责活化氨基酸,并将其连接至特异的 tRNA 上形成氨酰-tRNA 复合物来转运氨基酸合成蛋白质<sup>[35-36]</sup>。

LARS2(MIM 615300)、HARS2(MIM 614926)、RARS2(MIM 611523) 基因突变会导致综合征性耳聋如 Perrault 综合征、桥小脑发育不全<sup>[37-41]</sup>。NARS2(MIM 618434)、KARS(MIM 601421) 基因突变分别和常染色体隐性非综合征性聋的 DFNB94、DFNB89 基因位点有关<sup>[42]</sup>。t-aaRSs 的突变常会引起线粒体 tRNA 的氨酰化异常,引起线粒体蛋白质的翻译缺陷,最后导致氧化呼吸功能缺陷。但是 Simon 等<sup>[38]</sup>发现过表达突变蛋白后,携带耳聋相关的 p.Val213Phe 突变细胞的线粒体氧耗速率和电子呼吸链酶活性的缺陷没有得到预期的纠正,这表明 NARS2 引起耳聋的分子机制仍然需要进一步研究。

### 2.3.2 核修饰基因

准确高效的蛋白质翻译离不开 tRNA 的核苷酸修饰,修饰酶的异常和多种人类疾病相关,如 TRMU 基因突变引起硫酰化异常导致婴儿肝、肾衰竭<sup>[43]</sup>。GTPBP3-MTO1 基因突变引起的  $\tau$ m5U 修饰异常与乳酸性酸中毒、肥厚性心肌病等相关<sup>[44-45]</sup>。

Guan 等<sup>[46]</sup>首次报道在阿拉伯-以色列等耳聋家系中 TRMU G28T 突变与 A1555G 突变协同致聋。G28T 突变引起 tRNA<sup>Lys</sup>、tRNA<sup>Glu</sup> 和 tRNA<sup>Gln</sup> 中的核苷硫酰化水平下降,导致 tRNA 稳定性下降易被降解,加重了 A1555G 突变引起的线粒体功能缺陷。

MTO1 在人耳蜗组织中高水平表达<sup>[12]</sup>,在酵母中合并 A1555G 同源的 PR454 突变后细胞出现氧化呼吸缺陷,因此也成为线粒体耳聋的候选基因之一<sup>[47]</sup>。但该基因在耳聋家系中是否和耳聋表型连锁尚未达成共识<sup>[48-49]</sup>,也尚未找到和耳聋相关的突变序列。

## 3 干预研究进展

线粒体耳聋的致病机制复杂,迄今尚未完全明确,因而目前还缺乏有效的治疗手段。近年来的研究在抗氧化剂、基因治疗等方面进行了尝试。

### 3.1 线粒体靶向抗氧化剂

ROS 诱导的线粒体和细胞凋亡是线粒体疾病的关键病理改变。前期研究发现辅酶 Q10 可改善大鼠噪声暴露后听觉皮层的形态异常和听力下降,表明抗氧化剂可通过消除 ROS 来改善耳聋<sup>[50]</sup>。由此设想抗氧化剂也可以通过清除 ROS 来治疗线粒

体耳聋,但辅酶 Q10 等抗氧化剂不能穿透双层脂质膜进入线粒体。

线粒体靶向抗氧化剂如 mitoQ、mitoTEMPO 能够进入线粒体,已经有使用该类药物治疗糖尿病、帕金森病、高血压等线粒体疾病的临床试验,试验报道该类药物短期内能改善 F2-异前列腺烷,氧化型低密度脂蛋白等血浆氧化指标,但长期疗效仍不确切,且尚无耳聋的相关研究<sup>[51]</sup>。

### 3.2 基因治疗

根治线粒体耳聋的希望仍寄予基因治疗。然而线粒体的脂质膜屏障,线粒体的异质性比例、组织中线粒体拷贝数的差异和编辑工具的缺乏使线粒体耳聋的基因治疗极其困难。目前在纠正核基因突变方面已经取得了一定进展。

线粒体 ROS 水平增高会激活 AMPK 信号通路引起细胞凋亡<sup>[23]</sup>。Zhao 等<sup>[52]</sup>通过敲除 Tg-mtTFB1 小鼠的 *AMPK $\alpha$ 1* 基因,下调 AMPK 信号通路表达后发现小鼠的听性脑干反应潜伏期延长和毛细胞的凋亡出现改善,表明 AMPK 通路可作为线粒体耳聋治疗的潜在靶点。

Chen 等<sup>[15]</sup>在携带 TRMU G28T 突变及 A1555G 突变的 iPSC 细胞上,利用 CRISPR/Cas9 技术对 *TRMU G28T* 突变基因进行矫正,矫正后的毛细胞样细胞的线粒体缩短改善,纤毛由短、粗、稀疏状态变得延长、细、致密,ATP 合成水平增加,证实了基因矫正可以改善毛细胞样细胞的形态和功能。

mtDNA 的碱基编辑技术直到近年才取得了进展。Mok 等<sup>[53]</sup>利用胞苷脱氨酶即 DddA 进入线粒体进行碱基 C 转变为碱基 T 的编辑。Cho 等<sup>[54]</sup>通过转录激活因子样效应物相关脱氨酶实现了 mtDNA 碱基 A 到碱基 G 的转换。这些技术为未来实现线粒体疾病的精准基因治疗提供了基础,但目前仍处于基础研究阶段。

综上所述,线粒体耳聋的致病机制复杂,有多种因素参与,并且研究手段相对匮乏,使得现阶段我们对该疾病的了解仍比较有限。未来遗传因素和环境因素在线粒体耳聋的发生和发展中的分子机制仍是该领域主要的研究方向,核基因的调控作用及组织特异性在耳聋中的致病机制和基因编辑的新方法是急需解决的问题。这些研究能为更好地对线粒体疾病进行遗传诊断铺平道路,也有助于鉴定出用于治疗 的潜在靶标。在此基础上可能通过早期的筛查和治疗,来提高患者的生活质量,实现健康中国的目标。

### 参考文献:

- [1] Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness [J]. *Nat Genet*, 1993, 4(3): 289 - 294.
- [2] Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, et al. Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2005, 114(2): 153 - 160.
- [3] 高宗石, 纪冬梅. 线粒体 DNA 1555 A > G 导致遗传性耳聋的临床特征及生殖干预研究进展 [J]. *安徽医学*, 2022, 43(7): 859 - 863.
- [4] Kokotas H, Petersen MB, Willems PJ. Mitochondrial deafness [J]. *Clin Genet*, 2007, 71(5): 379 - 391.
- [5] Zheng J, Ji Y, Guan MX. Mitochondrial tRNA mutations associated with deafness [J]. *Mitochondrion*, 2012, 12(3): 406 - 413.
- [6] Davis R L, Sue C M. The genetics of mitochondrial disease [J]. *Semin Neurol*, 2011, 31(5): 519 - 530.
- [7] 孙吉吉, 赵晓旭, 乔丽华, 等. 线粒体遗传疾病细胞模型的构建:永生淋巴细胞系和转线粒体细胞系 [J]. *遗传*, 2016, 38(7): 666 - 673.
- [8] King MP, Attardi G. Human cells lacking mtDNA: repopulation with exogenous mitochondria by complementation [J]. *Science*, 1989, 246(4929): 500 - 503.
- [9] Chomyn A, Lai ST, Shakeley R, et al. Platelet-mediated transformation of mtDNA-less human cells: analysis of phenotypic variability among clones from normal individuals--and complementation behavior of the tRNA<sup>Lys</sup> mutation causing myoclonic epilepsy and ragged red fibers [J]. *Am J Hum Genet*, 1994, 54(6): 966 - 974.
- [10] 冯碧薇, 陈建强, 雷秉坤, 等. 酵母模式生物研究表观遗传调控基因组稳定性的进展 [J]. *遗传*, 2010, 32(8): 799 - 807.
- [11] Li X, Guan MX. A human mitochondrial GTP binding protein related to tRNA modification may modulate phenotypic expression of the deafness-associated mitochondrial 12S rRNA mutation [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(21): 7701 - 7711.
- [12] Li X, Li R, Lin X, et al. Isolation and characterization of the putative nuclear modifier gene MTO1 involved in the pathogenesis of deafness-associated mitochondrial 12S rRNA A1555G mutation [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(30): 27256 - 27264.
- [13] Yan Q, Li X, Faye G, et al. Mutations in MTO2 related to tRNA modification impair mitochondrial gene expression and protein synthesis in the presence of a paromomycin resistance mutation in mitochondrial 15S rRNA [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(32): 29151 - 29157.
- [14] Zhang LW, Cang XH, Chen Y, et al. In vitro culture of mammalian inner ear hair cells [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2019, 20(2): 170 - 179.
- [15] Chen C, Guan MX. Genetic correction of TRMU allele restored the mitochondrial dysfunction-induced deficiencies in iPSCs-derived

- hair cells of hearing-impaired patients [J]. *Hum Mol Genet*, 2022, 31(18): 3068–3082.
- [16] Fan W, Waymire KG, Narula N, et al. A mouse model of mitochondrial disease reveals germline selection against severe mtDNA mutations [J]. *Science*, 2008, 319(5865): 958–962.
- [17] Inoue K, Nakada K, Ogura A, et al. Generation of mice with mitochondrial dysfunction by introducing mouse mtDNA carrying a deletion into zygotes [J]. *Nat Genet*, 2000, 26(2): 176–181.
- [18] Tani H, Ishikawa K, Tamashiro H, et al. Aberrant RNA processing contributes to the pathogenesis of mitochondrial diseases in trans-mitochondrial mouse model carrying mitochondrial tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> with a pathogenic A2748G mutation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(16): 9382–9396.
- [19] Hamasaki K, Rando RR. Specific binding of aminoglycosides to a human rRNA construct based on a DNA polymorphism which causes aminoglycoside-induced deafness [J]. *Biochemistry*, 1997, 36(40): 12323–12328.
- [20] 沈姗姗, 王琳凯, 刘畅, 等. 线粒体 DNA1555A>G 异质性突变大家系的临床与实验分析 [J]. *中华耳科学杂志*, 2013, 11(3): 435–439.
- [21] del Castillo FJ, Rodríguez-Ballesteros M, Martín Y, et al. Heteroplasmy for the 1555A>G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in six Spanish families with non-syndromic hearing loss [J]. *J Med Genet*, 2003, 40(8): 632–636.
- [22] 彭光华, 郑斌娇, 方芳, 等. 25 个携带线粒体 12S rRNA A1555G 突变的汉族非综合征型耳聋家系 [J]. *遗传*, 2013, 35(1): 62–72.
- [23] Raimundo N, Song L, Shutt TE, et al. Mitochondrial stress engages E2F1 apoptotic signaling to cause deafness [J]. *Cell*, 2012, 148(4): 716–726.
- [24] Zhao H, Li R, Wang Q, et al. Maternally inherited aminoglycoside-induced and nonsyndromic deafness is associated with the novel C1494T mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family [J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(1): 139–152.
- [25] 李小英. 线粒体基因突变与遗传性耳聋(综述) [D]. 遵义: 遵义医学院, 2017.
- [26] 陈小婉. 与母系遗传性非综合征耳聋相关的线粒体 tRNA<sup>Phe593T>C</sup> 突变的分子致聋机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2017.
- [27] Zheng J, Bai X, Xiao Y, et al. Mitochondrial tRNA mutations in 887 Chinese subjects with hearing loss [J]. *Mitochondrion*, 2020, 52: 163–172.
- [28] Guan MX, Enriquez JA, Fischel-Ghodsian N, et al. The deafness-associated mitochondrial DNA mutation at position 7445, which affects tRNA<sup>Ser(UCN)</sup> precursor processing, has long-range effects on NADH dehydrogenase subunit ND6 gene expression [J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(10): 5868–5879.
- [29] Meng F, Jia Z, Zheng J, et al. A deafness-associated mitochondrial DNA mutation caused pleiotropic effects on DNA replication and tRNA metabolism [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(16): 9453–9469.
- [30] van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness [J]. *Nat Genet*, 1992, 1(5): 368–371.
- [31] Orellana EA, Siegal E, Gregory RI. tRNA dysregulation and disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(11): 651–664.
- [32] Wang M, Liu H, Zheng J, et al. A Deafness- and diabetes-associated tRNA mutation causes deficient pseudouridylation at position 55 in tRNA<sup>Glu</sup> and mitochondrial dysfunction [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(40): 21029–21041.
- [33] Meng F, Zhou M, Xiao Y, et al. A deafness-associated tRNA mutation caused pleiotropic effects on the m1G37 modification, processing, stability and aminoacylation of tRNA<sup>Leu</sup> and mitochondrial translation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(2): 1075–1093.
- [34] Zeviani M, Spinazzola A, Carelli V. Nuclear genes in mitochondrial disorders [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2003, 13(3): 262–270.
- [35] Antonellis A, Green ED. The role of aminoacyl-tRNA synthetases in genetic diseases [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2008, 9: 87–107.
- [36] Rubio Gomez MA, Ibba M. Aminoacyl-tRNA synthetases [J]. *RNA*, 2020, 26(8): 910–936.
- [37] Faridi R, Rea A, Fenollar-Ferrer C, et al. New insights into Perrault syndrome, a clinically and genetically heterogeneous disorder [J]. *Hum Genet*, 2022, 141(3–4): 805–819.
- [38] Simon M, Richard EM, Wang X, et al. Mutations of human NARS2, encoding the mitochondrial asparaginyl-tRNA synthetase, cause nonsyndromic deafness and Leigh syndrome [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(3): e1005097.
- [39] Zhang J, Zhang Z, Zhang Y, et al. Distinct magnetic resonance imaging features in a patient with novel RARS2 mutations: A case report and review of the literature [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 1099–1104.
- [40] Cassandrini D, Cilio MR, Bianchi M, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 6 caused by mutations in RARS2: definition of the clinical spectrum and molecular findings in five patients [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2013, 36(1): 43–53.
- [41] 梁云红, 陈曦, 费静, 等. HARS2 基因突变致以耳聋为表现的 Perrault 综合征机制的研究 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(6): 19–26.
- [42] Santos-Cortez RL, Lee K, Azeem Z, et al. Mutations in KARS, encoding lysyl-tRNA synthetase, cause autosomal-recessive nonsyndromic hearing impairment DFNB89 [J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(1): 132–140.
- [43] Zeharia A, Shaag A, Pappo O, et al. Acute infantile liver failure due to mutations in the TRMU gene [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(3): 401–407.
- [44] O'Byrne JJ, Tarailo-Graovac M, Ghani A, et al. The genotypic and phenotypic spectrum of MTO1 deficiency [J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 123(1): 28–42.
- [45] Kopajtich R, Nicholls TJ, Rorbach J, et al. Mutations in GTPBP3 cause a mitochondrial translation defect associated with hypertro-

- phic cardiomyopathy, lactic acidosis, and encephalopathy [J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 95(6): 708–720.
- [46] Guan MX, Yan Q, Li X, et al. Mutation in TRMU related to transfer RNA modification modulates the phenotypic expression of the deafness-associated mitochondrial 12S ribosomal RNA mutations [J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79(2): 291–302.
- [47] Colby G, Wu M, Tzagoloff A. MTO1 codes for a mitochondrial protein required for respiration in paromomycin-resistant mutants of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(43): 27945–27952.
- [48] Bykhovskaya Y, Mengesha E, Wang D, et al. Phenotype of non-syndromic deafness associated with the mitochondrial A1555G mutation is modulated by mitochondrial RNA modifying enzymes MTO1 and GTPBP3 [J]. *Mol Genet Metab*, 2004, 83(3): 199–206.
- [49] de Moraes VC, Alexandrino F, Andrade PB, et al. Study of modifiers factors associated to mitochondrial mutations in individuals with hearing impairment [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(2): 210–213.
- [50] Fetoni AR, de Bartolo P, Eramo SL, et al. Noise-induced hearing loss (NIHL) as a target of oxidative stress-mediated damage: cochlear and cortical responses after an increase in antioxidant defense [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(9): 4011–4023.
- [51] Mason SA, Wadley GD, Keske MA, et al. Effect of mitochondrial-targeted antioxidants on glycaemic control, cardiovascular health, and oxidative stress in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(6): 1047–1060.
- [52] Zhao J, Li G, Zhao X, et al. Down-regulation of AMPK signaling pathway rescues hearing loss in TFB1 transgenic mice and delays age-related hearing loss [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 5590–5611.
- [53] Mok BY, de Moraes MH, Zeng J, et al. A bacterial cytidine deaminase toxin enables CRISPR-free mitochondrial base editing [J]. *Nature*, 2020, 583(7817): 631–637.
- [54] Cho SI, Lee S, Mok YG, et al. Targeted A-to-G base editing in human mitochondrial DNA with programmable deaminases [J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1764–1776.

(收稿日期:2024-01-03)

本文引用格式:沈世敏,于娟,陈小婉.线粒体耳聋的研究进展 [J].中国耳鼻喉颅底外科杂志,2024,30(6):52–57. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424004

*Cite this article as*: SHEN Shimin, YU Juan, CHEN Xiaowan. Research progress of mitochondrial deafness [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(6): 52–57. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424004