

Mutations in Mitochondrial DNA and Hypertension*

Wenbei Qin, Fuchun Zhang, Xiufen Zheng[#]

Key Laboratory of Molecule Biology, College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Xinjiang Key Laboratory of Biological Resources and Genetic Engineering, Urumqi
Email: qing_wenbei2008@yeah.net, [#]zhengxf007@gmail.com

Received: Feb. 1st, 2012; revised: Feb. 17th, 2012; accepted: Feb. 20th, 2012

Abstract: Hypertension is one of the most common cardiovascular disease. It is one of the main risk factors associated with cardiovascular death. Mutations in mitochondrial DNA lead to failures in metabolism, affecting mitochondrial protein synthesis and oxidative phosphorylation function. These mutations result in a deficit in ATP synthesis and an increase of generation of reactive oxygen species. As a result, mitochondrial DNA mutation has been the highlight in this filed. These findings will be helpful for understanding the molecular mechanism of maternally inherited hypertension. It may provide new insights into management and treatment of maternally inherited hypertension. This review summarized the association between mtDNA mutations and hypertension.

Keywords: Hypertension; Mitochondrial DNA; Mutation; Maternal Inheritance

线粒体 DNA 突变与高血压*

秦文蓓, 张富春, 郑秀芬[#]

新疆大学生命科学与技术学院分子生物学实验室, 新疆生物资源基因工程重点实验室, 乌鲁木齐
Email: qing_wenbei2008@yeah.net, [#]zhengxf007@gmail.com

收稿日期: 2012年2月1日; 修回日期: 2012年2月17日; 录用日期: 2012年2月20日

摘要: 高血压是当今社会最常见的心血管疾病, 是导致死亡的主要危险因素之一。线粒体 DNA 的突变会导致线粒体代谢缺陷, 影响蛋白质合成, 氧化磷酸化功能受损, 减少 ATP 的合成, 增加了活性氧的产生。因此, 线粒体 DNA 突变是线粒体疾病的研究热点之一。高血压相关的线粒体 DNA 突变的深入研究有助于进一步理解母系遗传高血压的分子致病机制, 为高血压的控制和治疗提供理论依据。文章对高血压相关的线粒体 DNA 突变进行了综述。

关键词: 高血压; 线粒体 DNA; 突变; 母系遗传

1. 引言

高血压是常见的心血管疾病, 占全球疾病总量的 4.5%, 在发展中国家和发达国家中是很盛行的, 由血压诱导的心血管疾病在不断的上升。高血压导致了全世界每年超过 1 千万人的死亡, 已成为全球范围内公共健康的重要威胁^[1]。高血压是由多基因和环境危险因素交互作用所引起的复杂疾病。

高血压为多基因遗传模式, 部分患者具有母系遗传的特征, 而母系遗传是线粒体基因(mitochondrial DNA, mtDNA)传递所特有的遗传模式, 目前越来越多的研究证实了 mtDNA 突变可能在高血压的发病机制中发挥重要作用。早在 1992 年 Brandao AP 等^[2]已研究发现高血压不仅具有家族性, 而且还受一定遗传因素的影响, 揭示了高血压发病可能与 mtDNA 突变有关。Fuents 等^[3]报道了子代高血压的发病与母亲的高血压病史有显著的相关性, 进一步研究指出, 一些

*资助信息: 新疆大学“天山学者”项目。

[#]通讯作者。

患者因 mtDNA 突变引发血压升高。近年来已经明确了几个与高血压有关的线粒体突变。下面就其研究进展做以下综述。

2. 线粒体基因的结构及生物学特征

2.1. 线粒体基因的结构

线粒体是细胞产生能量的细胞器，维持机体生命活动所需能量的 90% 以上都是由线粒体以 ATP 的形式产生。除成熟的红细胞外每一个细胞内均有数量不等的线粒体。每一个线粒体内有 2~10 个拷贝的 mtDNA，mtDNA 是独立于细胞核染色体外的又一基因组。人类的 mtDNA 分子长度为 16,569 bp，是一个闭合双链环状分子，分为编码区和非编码区。编码区共包括 37 个基因：22 个 tRNA 基因、2 个 rRNA 基因 (12S 和 16S rRNA) 和 13 个 mRNA 基因，可编码 13 种蛋白质，所有的 13 种蛋白质产物均参与组成呼吸链^[4]。这些基因排列紧凑，基因内无内含子；非编码区又称为控制区，长度约为 1122 bp，主要包含高变区 I (Hypervariable region I, HVI) 和高变区 II (Hypervariable region II, HVII)，含有转录和复制的调控信号，是 mtDNA 基因组中进化速率最高，多态性最强的区域。

2.2. 线粒体 DNA 的生物学特性

2.2.1. 母系遗传

线粒体属细胞质遗传，mtDNA 随母本的卵细胞传递给后代，具有母系起源的特点。虽然在果蝇、小鼠等物种的研究中发现了父系遗传的现象。但是，后来对患有 mtDNA 疾病病人的研究中并未发现类似的情况。并且已有研究表明精子的线粒体 DNA 在进入卵细胞后不久就消失了^[5]。因此，普遍认为 mtDNA 表现为严格的母性遗传。

2.2.2. 高突变率

mtDNA 几乎完全由编码区组成，因缺少组蛋白和非组蛋白的保护，易受自由基损害，缺乏有效的基因修复系统。mtDNA 由于没有组蛋白的保护，其突变率比核 DNA 高 10~20 倍^[6]，人群中含有多多种 mtDNA 突变，且高度有害的 mtDNA 突变不断增多，因此 mtDNA 缺陷是人类疾病的重要病因，但有害的突变会通过选择而消除，故虽然 DNA 的突变很多但线粒

体病并不多见。

2.2.3. 高拷贝数

人类体细胞中细胞核内一般仅有两个拷贝的染色体 DNA。但是大多数细胞质内却有成百上千个 mtDNA 的拷贝^[7]。虽然 mtDNA 数目在少数组织的细胞质中差别很大，但一般远大于核内 DNA 的拷贝数。

2.2.4. 异质性

mtDNA 异质性是指突变型和野生型 mtDNA 同时存在于细胞中，相反所有的线粒体 DNA 都相同则称为同质性。每个细胞线粒体中含有大量的 mtDNA 拷贝。其中包括有野生型和各种突变型，这就构成了 mtDNA 异质性特征。mtDNA 复制后，随着细胞分裂母细胞产生子细胞，携带新突变的线粒体和不携带突变的线粒体迅速分离，最终 mtDNA 多表现为同质性^[8]。

2.2.5. 阈值效应

将维持组织正常功能所需能量的最低值称为阈值，出现异常性状表型的阈值称为线粒体的阈值效应^[9]。不同的组织、器官需要不同的线粒体能量水平，阈值的差异也很大。

3. mtDNA 与高血压

高血压是常见的心血管疾病之一，与冠心病、脑卒中、心力衰竭和功能障碍密切相关，是导致心血管疾病死亡的主要危险因素之一。高血压发病为典型的多基因模式，是许多微效基因累积、多基因共同作用的结果^[10]。线粒体基因突变导致的功能障碍与人类高血压具有显著的相关性。因此，线粒体基因突变与高血压发病相关性的研究是目前高血压发病机制研究的新方向。mtDNA 突变在高血压发病中的作用机制尚不清楚，推测可能是由于 mtDNA 突变导致线粒体代谢缺陷，蛋白质合成受损，线粒体氧化磷酸化障碍，ATP 合成下降，导致活性氧产生增加，最终导致了高血压发生^[11]。下面对一些与高血压相关的 mtDNA 突变进行介绍。

3.1. mtDNA 编码区突变

3.1.1. 线粒体 tRNA^{Leu} A4263G 突变与高血压

朱海燕^[12]于 2008 年采用候选基因策略及线粒体基因全序列扫描发现 tRNA^{Leu} A4263G 这一之前未报

道的新突变,指出线粒体 tRNA^{Ile} 基因突变在原发性高血压的发病机制中具有一定的作用,可能成为临床上诊断及治疗原发性高血压的新靶点。随后,朱海燕等^[13]于 2009 年研究发现突变细胞与对照细胞的平均氧消耗速率相比明显下降,且具有显著性的差异($P = 0.0001$),证明了此突变与汉族原发性高血压发病相关。王士雯等^[14]于 2011 年提供了线粒体 tRNA^{Ile} A4263G 突变与原发性高血压有关的直接证据。线粒体 tRNA^{Ile} A4263G 突变定位于线粒体 tRNA^{Ile} 前体的 5'末端的加工位点,该位点在各个生物都是高度保守的,这一突变会影响 RNase P 对 tRNA^{Ile} 前体的 5'末端的加工速率。通过线粒体 tRNA^{Ile} A4263G 突变使线粒体的功能改变。研究发现,线粒体 tRNA^{Ile} A4263G 突变导致 tRNA^{Ile} 下降了约 46%,蛋白质翻译水平下降约 32%,线粒体翻译的损伤可能也是导致氧呼吸速率下降的主要原因。

3.1.2. 线粒体 tRNA^{Met} A4435G 突变与高血压

李宗斌等^[15]采用直接测序的方法发现 990 名原发性高血压患者中 8 名患者具有线粒体 tRNA^{Met} 的六个突变位点,分别为 A4401G、C4410A、U4418C、A4435G、U4454C 和 C4456U。研究发现发生 tRNA^{Met} 突变的原发性高血压患者平均发病年龄明显低于未发生 tRNA^{Met} 突变的原发性高血压患者($P = 0.028$),表明携带 tRNA^{Met} 突变的患者更易于发生高血压。卢中秋等^[16]报道 tRNA^{Met} A4435G 突变与原发性高血压发病的相关性。研究发现线粒体 tRNA^{Met} 4435A 位点定位于线粒体 tRNA^{Met} 的第 37 位,与反密码子 3'末端毗邻,从细菌到人类的线粒体该位点都非常保守。与 tRNA 其他位点相比第 37 位点更容易被修饰,该位点修饰后的核苷酸在反密码子识别的特异性和稳定 tRNA 三级结构及生化功能等方面都起着关键的作用。研究发现,携带 4435A>G 这一同质性突变的细胞,线粒体 tRNA^{Met} 下降了约 40%~50%,由此造成的 tRNA^{Met} 代谢缺陷导致线粒体蛋白翻译水平下降了约 30%,继而影响了线粒体呼吸链的功能,导致 ATP 合成的减少和活性氧产物的增加。这些线粒体功能障碍可能参与了原发性高血压的发生和发展。

3.1.3. 线粒体 tRNA^{Ile} A4295G 突变与高血压

李宗斌等^[17]于 2008 年报道了线粒体 tRNA^{Ile} A4295G 突变在心血管疾病的发病中起着重要作用,

这一点突变与 ND4 G11696A 和 tRNA^{Glu} A14693G 突变可能共同导致了汉族原发性高血压的发生发展。薛凌等^[18]于 2011 年报道了此突变通过改变 tRNA 的结构、影响 ATP 的合成、增加活性氧的合成来参与原发性高血压的发生。线粒体 tRNA^{Ile} 4295A 位点定位于线粒体 tRNA^{Ile} 的第 37 位点,与反密码子 3'端毗邻,从细菌到人类线粒体该位点在进化上非常保守。在反密码子识别的特异性和稳定 tRNA 三级结构以及生化功能上同样起着关键的作用,这一突变可能会导致高血压的发展。

3.1.4. 线粒体 tRNA^{Ile} T4291C 与高血压

Wilson 等^[19]报道了一个代谢缺陷综合症大家系,线粒体基因突变分析发现在母系成员线粒体 tRNA^{Ile} 的进化保守区发生了 T4291C 点突变,突变会引发一系列代谢疾病,如高血压、高血脂、低镁血症等。线粒体 tRNA^{Ile} 4291T 位点定位于线粒体 tRNA^{Ile} 的第 33 位点,与反密码子 5'端毗邻。线粒体 tRNA^{Ile} 第 33 位点的 U 碱基是非常保守的,可以和反密码子的第 3 个碱基形成氢键,形成的氢键用以稳定反密码子环,使反密码子与核糖体上同源 mRNA 的密码子相互识别。线粒体 tRNA^{Ile} T4291C 突变使得该位点的 U 碱基被 C 碱基替换,破坏了氢键的形成,使得与核糖体的特异性结合显著受损,由此证明了这一突变的重要作用。

3.1.5. 其他 mtDNA 突变与高血压

Watson 等^[20]通过高分辨限制性内切酶分析方法,在高血压病肾病晚期美国黑人患者中观察到 mtDNA 某些位点变异频率高于血压正常人群,发现高血压病患者在 A10398G、T6620C/G6260A、G2758A、T10810C、G7028A/T7055C 及 A10086G 这 6 个位点突变的变异频率均高于正常血压对照组,其中 A10086G 在两组间的差异最为显著($P < 0.0036$),证明了 mtDNA 突变可能与高血压发病直接相关。Schwartz 等^[21]用全基因扫描的方法观察了 20 名患有原发性高血压患者的线粒体基因突变的情况,共发现了 297 个位点的改变,其中包括 15 个 tRNA 基因的突变。表明了一些基因突变可能与高血压相关。Austin 等^[22]在有破碎红纤维肌阵挛癫痫综合征的家系研究中发现,患者除了有肌阵挛、强直性阵挛性癫痫等临床症状外,常常伴随有血压的升高,证明了 mtDNA 突变可

能与血压的升高有联系。这些研究都揭示了 mtDNA 突变可能在高血压的发生发展中起重要的作用。

3.2. mtDNA 非编码区突变

3.2.1. D 环区突变与高血压

D 环区为非编码区,含有复制和转录的调控信号,它对于 mtDNA 的正常表达非常重要,该区域的基因突变可以影响整个线粒体基因的复制与功能,而且 D 环控制区是 mtDNA 基因组中进化速率最高,多态性最强的区域,常常是许多疾病的突变热点区域。Shoji 等^[23]采用直接测序的方法对日本高血压患者 D 环区基因的多态性分析发现,T16223C 这一 SNP 位点在高血压组的单核苷多态性数目明显高于正常血压组($P = 0.0018$)。刘玲玲等^[24]通过对比分析高血压和血压正常人群的 D 环控制区基因变化,也发现高血压组无论是基因突变的变异频率还是密度均高于正常血压组,变异的基因可能通过影响线粒体氧化磷酸化作用而在高血压发生的危险因素中发挥一定的作用。

3.2.2. 线粒体 tRNA^{Met}/tRNA^{Gln} A4401G 突变与高血压

李荣华等^[25]于 2009 年报道发现一个具有典型母系遗传特点的大家系,研究了这一家系中的四代家系成员因线粒体 tRNA^{Met}/tRNA^{Gln} A4401G 突变引起了线粒体功能缺陷,导致了原发性高血压的发展。线粒体 tRNA^{Met}/tRNA^{Gln} 4401A 位点定位于线粒体 tRNA^{Met} 基因 5'末端和线粒体 tRNA^{Gln} 基因之间的结合部分。该位点在进化上高度保守。线粒体 tRNA 前体的加工需要核酸内切酶对 5'和 3'末端进行精确的切割,而 A4401G 这一非编码区的同质性突变可能造成了重链上 tRNA^{Met} 5'末端的加工缺陷并且影响了轻链上 tRNA^{Gln} 5'末端的加工效率。进一步研究发现,线粒体 tRNA^{Met}/tRNA^{Gln} A4401G 突变导致 tRNA^{Met} 和 tRNA^{Gln} 均下降了约 30%左右,蛋白质的翻译水平平均减少约 26%,总的氧消耗速率下降平均约 22%,并使呼吸链发生缺陷,ATP 合成减少,活性氧产生增加。

4. 展望

高血压是环境因素与遗传因素共同作用的结果,mtDNA 突变与高血压的发生相关,因此,mtDNA 序列分析将会是临床早期基因诊断及治疗包括原发性

高血压在内的高血压病的新靶点,同时有助于进一步理解母系遗传高血压的分子致病机制,为高血压的控制和治疗提供理论依据,尤其对特定靶点的治疗将产生重要影响,并为遗传性高血压的研究拓展了新的领域。

由于高血压是一种复杂的疾病,目前关于高血压与 mtDNA 突变的报道还很少。另外,高血压发病机制还不是十分清楚,mtDNA 突变及其与核 DNA 互作在高血压发病中的作用也不清楚。总之,mtDNA 突变在高血压疾病发生中的作用及病理生理机制等还有待于进一步研究。相信随着科技的发展,研究技术的不断改进,不久的将来人们对高血压将会有较为明确的认识。总之,mtDNA 突变在高血压疾病发生发展中的作用及病理生理机制等还有很多未知的领域等待我们去探索。

参考文献 (References)

- [1] J. A. Whitworth. World organization, international society of hypertension writing group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH). *Journal of Hypertension*, 2003, 21(11): 432.
- [2] A. P. Brandao, A. A. Brandao, E. M. Araujo, et al. Familial aggregation of arterial blood pressure and possible genetic influence. *Hypertension*, 1992, 19(2): II214-II217.
- [3] R. M. Fuentes, I. L. Notkola, S. Shemeikka, et al. Familial aggregation of blood pressure: A population-based family study in eastern Finland. *Journal of Human Hypertension*, 2000, 14(7): 441-445.
- [4] E. A. Schon, E. Bonilla and S. Dimauro. Mitochondrial DNA mutations and pathogenesis. *Journal of Bioenergetics Biomembranes*, 1997, 29(2): 131-149.
- [5] J. St John, D. Sakkas, K. Dimitriadi, et al. Failure of elimination of paternal mitochondrial DNA in abnormal embryos. *Lancet*, 2000, 355(9199): 200.
- [6] D. C. Wallace. Mitochondrial disease in man and mouse. *Science*, 1999, 283(5407): 1482-1488.
- [7] D. C. Wallace. Mitochondrial DNA variation in human evolution, degenerative disease, and aging. *American Journal of Human Genetics*, 1995, 57: 201-223.
- [8] J. P. Jenuth, A. C. Peterson, K. Fu and E. A. Shoubridge. Random genetic drift in the female germline explains the rapid segregation of mammalian mitochondrial DNA. *Nature Genetics*, 1996, 14(2): 146-151.
- [9] 严庆丰, 管敏鑫. 线粒体疾病与核基因—线粒体基因的表达调控[J]. *生命科学*, 2008, 20(4): 496-505.
- [10] A. F. Dominiczak, D. C. Negrin, J. S. Clark, et al. Genes and hypertension: From gene mapping in experimental models to vascular gene transfer strategies. *Hypertension*, 2000, 35: 164-172.
- [11] X. Li, M. X. Guan. A human mitochondrial GTP binding protein related to tRNA Modification may modulate the phenotypic expression of the deafness-associated mitochondrial 12S rRNA mutation. *Molecular Cell Biology*, 2002, 22(21): 7701-7711.
- [12] 朱海燕. 高血压病及其靶器官损害的临床、分子生物学及遗传学研究[D]. 中国人民解放军军医进修学院, 2008.
- [13] H. Y. Zhu, S. W. Wang, L. J. Martin, et al. The role of mitochon-

- drial genome in essential hypertension in a Chinese Han population. *European Journal of Human Genetics*, 2009, 17(11): 1501-1506.
- [14] S. W. Wang, R. H. Li, A. Fettermann, et al. Maternally inherited essential hypertension is associated with the novel 4263A > G mutation in the mitochondrial tRNA^{lle} gene in a large Han Chinese Family. *Circulation Research*, 2011, 108: 862-870.
- [15] Z. B. Li, Y. H. Liu, R. Chen, et al. Mitochondrial tRNA^{Met} mutation in Chinese Han essential hypertensive individuals. *Hereditas*, 2011, 33(9): 601-606.
- [16] Z. Q. Lu, H. Chen, Y. Z. Meng, et al. Hypertension in a Chinese pedigree. *European Journal of Human Genetics*, 2011, 19(11): 1181-1186.
- [17] Z. B. Li, Y. Q. Liu, Y. Li, et al. Maternally inherited hypertension is associated with the mitochondrial tRNA^{lle} A4295G mutation in a Chinese family. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2008, 367(4): 906-911.
- [18] L. Xue, H. Chen, Y. Z. Meng, et al. Mutations in mitochondrial DNA associated with hypertension. *Hereditas*, 2011, 33(9): 911-918.
- [19] F. H. Wilson, A. Hariri, A. Farhi, et al. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. *Science*, 2004, 306(5699): 1190-1194.
- [20] B. Watson, M. A. Khan, R. A. Desmond, et al. Mitochondrial DNA mutations in black Americans with hypertension-associated end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 2001, 38(3): 529-536.
- [21] F. Schwartz, A. Duka, F. Sun, et al. Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals. *American Journal of Hypertension*, 2004, 17(7): 629-635.
- [22] S. A. Austin, F. J. Vriesendorp, F. T. Thandroyen, et al. Expanding the phenotype of the 8344 transfer RNA lysine mitochondrial DNA mutation. *Neurology*, 1998, 51(5): 1447-1450.
- [23] M. Shoji, S. Tsutaya, T. Kasai and M. Yasujima. Implication of single nucleotide polymorphisms in association study: Mitochondrial variations as another genetic markers for hypertension. *Rinsho Byori*, 2002, 50(5): 497-501.
- [24] L. L. Liu, D. J. Tan, B. Xu, et al. Study on the genetic mechanism of essential hypertension: Scanning analysis of the entire mitochondrial gene variations. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2004, 8(12): 2271-2274.
- [25] R. H. Li, Y. Q. Liu, Z. B. Li, et al. Failures in mitochondrial tRNA^{Met} and tRNA^{Gln} metabolism caused by the novel 4401A > G mutation are involved in essential hypertension in a Han Chinese family. *Hypertension*, 2009, 54(2): 329-337.