

· 综 述 ·

线粒体DNA突变与原发性高血压相关性的研究进展

张羽松^{1,2}, 陈 曦³, 李 泱³, 尹 彤^{3*}, 高永红^{2*}

(¹遵义医学院研究生学院, 遵义 563000; ²北京航天总医院老年综合内科, 北京 100076; ³解放军总医院老年心血管病研究所, 北京 100853)

【摘 要】原发性高血压(EH)作为心脑血管疾病的主要危险因素,严重危害人类健康。前期研究发现,EH在许多家系中都存在母系遗传特性;因此,线粒体DNA(mtDNA)突变成为了探索EH发病机制的新目标。目前已发现多个与EH相关的mtDNA突变位点,这些突变被证实能够导致线粒体氧化磷酸化缺陷,ATP合成降低,反应活性氧(ROS)增加和诱导线粒体介导的细胞死亡。据此推断,对线粒体功能障碍的深入研究将有望诠释母系遗传性高血压的分子发病机制,而且EH相关的mtDNA突变将有望成为母系遗传性EH诊断的遗传学标志物。鉴于此,本文将对EH相关的mtDNA突变和功能机制进行全面综述。

【关键词】线粒体; DNA; 突变; 原发性高血压; 遗传学; 医学

【中图分类号】 R394.112; R544.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000181

Association of mitochondrial DNA mutations with essential hypertension: a research progress

ZHANG Yu-Song^{1,2}, CHEN Xi³, LI Yang³, YIN Tong³, GAO Yong-Hong²

(¹Graduate School, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China; ²Department of Elder Comprehensive Internal Medicine, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China; ³Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Essential hypertension (EH) is a major risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases, and is seriously harmful to human health. Previous studies have noted that there is maternal inheritance of EH in some pedigrees. Consequently, mutations in mitochondrial DNA (mtDNA) have become a new target for the pathogenesis of EH. Currently studies have found many of mtDNA mutations associated with EH. These mutations have been confirmed to lead to the failure of oxidative phosphorylation function, deficit in ATP synthesis, increase in reactive oxygen species (ROS) and mitochondrial-mediated cell death. Therefore, the further study on mitochondrial dysfunction will provide new insights into the molecular mechanism of maternal inheritance of EH. These mtDNA mutations should be considered as genetic markers for future molecular diagnosis of maternally inherited EH. The present review summarized the mtDNA mutations associated with EH and the related molecular mechanism for EH.

【Key words】 mitochondria; DNA; mutation; essential hypertension; genetics, medical

This work was supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China (81030002, 81100215).

Corresponding author: YIN Tong, E-mail: yintong1@163.com; GAO Yong-Hong, E-mail: gaoyonghong@medmail.com.cn.

高血压已经被公认为冠心病、脑血管疾病、充血性心力衰竭和肾功能不全等疾病的主要危险因素。国内外学者经过多年的研究,尽管明确了高血压的诸多病理生理基础和防治措施,但该疾病仍然是威胁人类健康的最大公共问题之一^[1]。据统计我国心血管病患者约2.9亿,其中高血压达2.66亿人;全球高血压患病人数接近10亿,据预测,截止2025年将有1/3的世界人口患高血压^[2]。目前

仍有>90%高血压病因不明,认为此病可能是一种病因,也可能存在多种病因共同作用,因此复杂的病因使高血压的病因诊断增加了很大的难度。但一般认为原发性高血压(essential hypertension, EH)是多因素共同作用的结果,包括遗传、环境和生活习惯等因素,其中遗传因素占了30%~50%^[3]。随着基因分析技术的改进,特别是全基因组关联分析技术的应用,从核基因组水平寻找EH

收稿日期: 2014-05-05; 修回日期: 2014-06-18

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81030002, 81100215)

通信作者: 尹 彤, E-mail: yintong1@163.com; 高永红, E-mail: gaoyonghong@medmail.com.cn

的发病机制获得了许多新进展。尽管如此,既往大量针对核基因变异与EH的相关性研究仅能够解释大约3%的高血压发生风险^[4]。近年研究发现线粒体DNA (mtDNA) 突变与家系中具有母系遗传特性的EH发生有明显的相关性,关联的mtDNA突变能够导致线粒体能量代谢和氧化应激等功能改变,因此,针对mtDNA突变的研究成为了探索EH发病机制的新热点。

1 线粒体基因组与线粒体遗传学

线粒体是普遍存在于真核生物有核细胞的细胞器,有独立的基因组,即mtDNA。人类mtDNA由闭合的环状双链分子构成,富含鸟嘌呤的重链构成外环,内环富含胞嘧啶为轻链,两条链均有编码功能,总长度16 569bp^[5]。mtDNA存在编码区及非编码区,人类mtDNA编码区由37个基因组成,参与编码22个转移RNA (tRNA)、2个核糖体RNA (rRNA) 和13种多肽链(图1); 13种蛋白质均是呼吸链酶复合物的亚单位,是线粒体氧化磷酸化产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的基础。而非编码区[即D环(D-loop)区]虽不直接参与编码功能,但它参与调控mtDNA的表达,且认为此区域是易突变区,突变与多种疾病相关^[6]。线粒体中呼吸链酶复合物除了由mtDNA编码,也有核DNA(nDNA)或者两种基因共同编码^[7],因此线粒体基因与核基因任一发生突变都可能发生线粒体疾病。不同于nDNA的是,mtDNA具有母系遗传、突变率高、拷贝数多以及细胞分裂是随机分离等特点。mtDNA的母系遗传性解释了某些疾病在家族中呈现母系成员发病的原因。mtDNA突变率高是由于缺乏组蛋白保护和不具备完善的修复系统,使其易受呼吸链电子传递过程中生成的活性氧作用而发生突变;另外,mtDNA没有内含子,任何突变都可能会影响到其基因组内的某一重要功能区域。一个细胞包含数个线粒体,每个线粒体含有10~100个不等DNA,如果只有其中一部分DNA出现突变则表现为mtDNA的异质性(即突变型和野生型基因共存);反之如果所有mtDNA都一样则表现为同质性,而mtDNA大多表现为同质性^[8]。一个细胞内突变型与野生型mtDNA的构成比决定了细胞的表型,只有当突变型mtDNA达到一定比例时才引起相应的功能异常,即阈值效应^[9]。不同组织或细胞阈值差异很大,这取决于特定细胞或组织依赖氧化磷酸化供能的程度,如脑、心肌等主要依赖氧化磷酸化代谢器官的致病阈值就比其他器官更低,即在较低的突变负荷下则表现出相应的功能障碍^[10]。

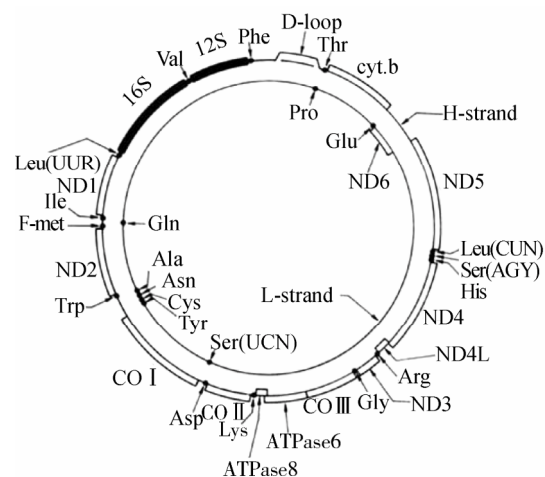


图1 人类线粒体基因组图谱

Figure 1 Genetic map of the human mitochondrial genome

2 mtDNA突变与EH的关联性分析和功能机制研究

目前公认遗传因素在EH的发病机制中起了重要作用。既往国内外学者从核基因着手进行了大量研究,但最终发现能解释高血压的基因并不多,故近年来mtDNA突变与EH关联性研究成为了探索高血压致病机制的热点。研究发现,mtDNA突变使tRNA的结构和代谢异常、蛋白合成受阻和功能障碍、呼吸链功能和氧化磷酸化受损、ATP合成减少和活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增多,认为这些导致线粒体功能缺陷的机制,可能参与了高血压的发生、发展。以下将对目前发现可能与EH发病相关的mtDNA突变位点进行分类总结(表1)。

2.1 与EH相关的线粒体tRNA突变位点

2.1.1 tRNA^{Ile}A4263G、A4295G和T4291C突变
tRNA^{Ile}A4263G、A4295G和T4291C突变均被发现与母系遗传性EH明显相关。A4263G和A4295G突变与EH的相关性分别由Wang等^[11]和Li等^[12]在我国汉族家系研究中发现;T4291C突变由Wilson等^[13]在美国一个大家族中发现,证实同质性突变与多种代谢缺陷疾病相关,包括高血压、高胆固醇血症和低镁血症。4263A位点既参与组成ND1蛋白的终止密码子,又影响编码tRNA^{Ile}5'端的基因;A突变为G使线粒体信使RNA(mRNA)上编码ND1终止密码由TAA变成TAG不影响ND1的表达,但会造成tRNA^{Ile}的结构和功能改变^[14]。4295A位点位于与tRNA^{Ile}反密码子5'端相邻的位置^[15](图2A),能起稳定tRNA三级结构和生化功能的作用^[16]。4291T位点与tRNA^{Ile}反密码子3'端相邻,该位点tRNA上的尿嘧啶可以与反密码子对应碱基通过氢键连接形成反密码子环(图2A),从

表1 与EH相关的mtDNA突变
Table 1 Summary of EH associated mtDNA mutations

Gene	Point	Nucleotide change	Crowd/Nationality/Race	Refs.
tRNA				
tRNA ^{Ile}	4263	A→G	Family /Chinese/Han Chinese	[11, 14]
tRNA ^{Ile}	4291	T→C	Family /USA	[13]
tRNA ^{Ile}	4295	A→G	Family /Chinese/Han Chinese	[12, 17]
tRNA ^{Met}	4435	A→G	Family /Chinese/Han Chinese	[19, 20]
tRNA ^{Met}	4454	T→C	Sporadic /Chinese/Han Chinese	[21, 22]
tRNA ^{Met} /tRNA ^{Gln}	4401	A→G	Family /Chinese/Han Chinese	[24, 25]
tRNA ^{Gln*}	4353	A→G	Family /Chinese/Han Chinese	[26]
tRNA ^{Phe*}	593	T→C		
tRNA ^{Trp*}	5553	T→C		
Encoding protein gene				
ND1	3308	T→C	Family /Chinese/Han Chinese	[27]
ND6	14484	T→C	Family /Chinese/Han Chinese	[29]
tRNA combined coding protein gene				
tRNA ^{Leu} (CUN) [#]	12330	A→G	Family /Chinese/Han Chinese	[30]
ND5 [#]	12338	T→C		
Other encoding genes				
12S rRNA	1555	A→G	Family /Chinese/Han Chinese	[32, 33]
CytB	15059	G→A	Sporadic /Russia	[35]
50-bp deletion [△]				
ND1	3519	C→T	Family/ India	[37, 38]
ND5	13204	G→A		

EH: essential hypertension. tRNA: transfer RNA; Ile: isoleucine; Met: methionine; Gln: glutamine; Phe: phenylalanine; Trp: tryptophane; Leu: leucine; bp: base pair. ^{*}Mutational analysis of their mitochondrial genomes identifies the tRNA^{Gln}4353 A→G mutation, in conjunction with the known tRNA^{Phe}593 T→C mutation and tRNA^{Trp}5553 T→C mutation in the same family with maternally inherited hypertension. [#]The combination of tRNA^{Leu}12330 A→G and ND5 12338 T→C mutations may contribute to the hypertension in the family. [△]The 50-bp deletion, co-occurring with ND1 3519 C→T and ND5 13204 G→A mutations, may account for hypertension.

而增加与核糖体的结合能力和对mRNA的识别能力。从细菌到人的线粒体tRNA^{Ile}的编码序列都一致,认为该序列高度保守。功能分析发现,A4295G^[17]与A4263G^[14]突变可能通过降低5'端核糖核酸酶处理tRNA^{Ile}前体的效率、T4291C^[13]突变通过影响与核糖体的结合能力,导致tRNA^{Ile}的稳定性及翻译蛋白的效率降低,从而影响线粒体的氧化磷酸化产能,参与高血压发病。

2.1.2 tRNA^{Met}A4435G与T4454C突变 线粒体tRNA^{Met}A4435G突变,最初被报道与慢性进行性眼外肌麻痹存在关联性^[18],随后在LHON和糖尿病患者中也发现了与该突变的关联性。近年来我国研究者在家族性高血压的家系中证实了A4435G突变与EH有明显的相关性^[19,20]。在mtDNA的结构中4435A位点紧挨着tRNA^{Met}反密码子3'端(图2B),易被修饰,起稳定反密码子3'端堆叠效应的作用,使反密码子更易识别和结合密码子^[15]。发现A4435G突变可能通过降低tRNA氨酰化作用使tRNA^{Met}降低40%~50%^[19],导致蛋白合成障碍及影响线粒体功能,可能参与了EH的发生发展^[13]。

Zhu等^[21]在我国汉族人群中,对270名EH患者

和270名健康人作随机对照研究发现, EH组tRNA^{Met}T4454C突变明显多于对照组,并且在功能分析中发现,氧耗率比对照组平均值显著降低,故他们认为该突变可能参与了EH的致病。4454T位点位于tRNA^{Met} T环上(图2B),该位点突变以后可能会影响线粒体相关的酶对tRNA 3'端的处理加工^[22],从而影响线粒体的功能,可能成为EH的致病因素之一。

2.1.3 tRNA^{Met}与tRNA^{Gln}A4401G突变 tRNA^{Met}与tRNA^{Gln}A4401G突变首次在我国一个由三代人组成的家系中被发现与左心室肥厚存在相关性^[23]。最近Li等^[24]在一个由五代人组成的中国汉族大家系中发现,A4401G突变与EH存在明显相关性。A4401位点位于mtDNA重链上tRNA^{Met}基因5'端与轻链上tRNA^{Gln}基因5'端的连接处(图2C),在生物进化中处于高度保守。tRNA^{Met}和tRNA^{Gln} 5'端侧翼序列分别是4401A/AGTAAG、4401T/TGAGAT^[15]。因此,认为这种突变可能会导致5'端核糖核酸酶催化的重链上tRNA^{Met}和轻链上tRNA^{Gln}对前体的处理加工效率降低。线粒体功能分析发现,A4401G突变使tRNA^{Met}和tRNA^{Gln}的稳定性明显降低^[23],并且数量也减少约30%^[24],翻译的蛋白质减少约26%,呼吸链中复合体

I、Ⅲ和Ⅳ活性分别降低约78%，78%和80%^[24]，ATP生成量及氧耗率明显降低^[23]。这些研究结果为证明A4401G突变参与EH发病提供了有力证据。

2.1.4 tRNA^{Gln}A4353G、tRNA^{Phe}T593C和tRNA^{Trp}T5553C突变 Qiu等^[25]报道，在两个存在母系遗传性EH的中国汉族家系中发现A4353G、T593C和T5553C突变同时存在，而且其中任一突变都不存在于正常对照组中，故认为这3个突变位点可能都参与了EH的发病。功能分析发现，A4353G、T593C和T5553C突变使tRNA^{Gln}、tRNA^{Phe}和tRNA^{Trp}的稳定性分别降低66%，65%和12%^[25]。随着tRNA稳定性降低，tRNA水解增加、蛋白合成障碍、呼吸链功能受损等一系列变化，导致线粒体功能全面障碍，可能是EH的发病机制。也有研究发现，T4353C突变单独存在于EH家系中，认为这一突变改变了tRNA^{Gln} T臂上一对保守的碱基配对（49A~65U；图2D），从而影响tRNA的代谢，参与高血压发生^[15]。总之，这3个突变位点都可能是EH的病因之一，是联合作用还是各自都是致病性突变，有待进一步研究阐明。

2.2 与EH相关的线粒体编码蛋白基因突变位点

2.2.1 ND1 T3308C突变 多项研究证实，同质性ND1 T3308C突变是一个与疾病相关的突变。Liu等^[26]在一个携带ND1 T3308C突变的中国汉族家系中研究发现，高血压发病情况符合母系遗传特征，并且发病年龄有早发现象；进一步功能分析发现3308位点的T变成C后，翻译起始的蛋氨酸将被苏氨酸取代。此外，T3308C突变的两个核苷酸与3'端的tRNA^{Leu}(UUR)基因毗连，也影响到对H-链多顺反子RNA前体的处理。这些改变最终将影响线粒体呼吸功能，认为可能是参与EH发病的原因。

2.2.2 ND6 T14484C突变 研究表明ND6 T14484C突变是Leber遗传性视神经病变（Leber's hereditary optic neuropathy, LHON）的主要病因^[27]。但Guo等^[28]在一个存在母系遗传性高血压特点的大型中国汉族家系中发现存在ND6 T14484C突变，但没有发现任何LHON的表现。分析先证者的完整mtDNA序列后发现，除了T14484C突变没有额外的致病性突变。此外，在该家系中通过淋巴母细胞系分析线粒体功能表明，线粒体呼吸速率及膜电位比对照组显著降低，其中一个突变细胞出现了ROS水平和线粒体质量增加。通过以上研究认为，ND6 T14484C在母系遗传性高血压的发病机制中起着重要的作用，是高血压相关的致病性突变。

2.3 与EH相关的线粒体tRNA合并编码蛋白基因突变位点

2.3.1 tRNA^{Leu}(CUN) A12330G合并ND5 T12338C

突变 我国学者对一个由3代人组成的汉族家系进行研究，发现该家系有明显家族性EH的发病特点，并且与tRNA^{Leu}(CUN) A12330G突变合并ND5 T12338C突变有明显相关性^[29]。此外，在我国也有文献报道了这种突变存在于家族性肥厚型心肌病中^[30]。他们均认为，ND5 T12338C突变类似于ND1 T3308C突变，翻译启动的蛋氨酸被苏氨酸取代，从而导致翻译ND5蛋白的mRNA的翻译水平降低，同时改变了对tRNA前体的处理。此外，这种突变的两个核苷酸与tRNA^{Leu}(CUN)的3'端相邻，并且认为T12338C突变可能会导致tRNA^{Leu}(CUN)减少，而A12330G突变将破坏tRNA^{Leu}(CUN)受体臂上的高度保守序列（6T~67A）^[15]。因此，T12338C联合A12330G突变可能是导致该汉族家系有较高EH发病率的重要原因。

2.4 与EH相关的线粒体其他基因突变位点

2.4.1 12S rRNA A1555G突变 Chen等^[31]在中国两个汉族家族中发现高血压患者存在同质性12S rRNA A1555G突变。12S rRNA 1555位点A被G取代后，编码产物会利用大肠埃希菌相似的序列编码后绑定一种氨基糖苷类物质并且会改变线粒体及核糖体的功能，影响氧化磷酸化导致高血压的病理改变，主要表现为收缩期血压的升高^[32]。

2.4.2 CytB G15059A突变 CytB基因异质性G15059A突变首次是在线粒体肌病的患者中被发现^[33]。此突变会使CytB 190位的甘氨酸被一个终止密码子取代，导致CytB C-末端由244个氨基酸组成的肽链被截断。Nikitin等^[34]研究证实了CytB G15059A突变与EH具有相关性，并且G15059A异质性突变水平超过39%明显增加高血压的患病风险，认为这种突变是高血压的直接致病原因。

2.4.3 50bp稀有碱基缺失 50bp稀有碱基（即线粒体上298~347位点对应碱基）位于mtDNA调控区保守序列模块Ⅱ（CSBⅡ）和复制引物的位置^[35]。印度学者在家系研究中发现，此段碱基缺失后会出现ND1 C3519T和ND5 G13204A两个新的突变共同发生，可能参与了包括EH、糖尿病和冠状动脉病变等疾病的发生^[36]。在mtDNA复制过程中CSBⅡ专司调控转录终止和引物的形成^[37]。当50bp稀有碱基缺失后，认为可能是通过降低mtDNA拷贝数，导致细胞能量不足参与包括EH在内的多种疾病的发生，但另有文献报道了这种缺失并不影响mtDNA拷贝数^[36]。总之，50bp稀有碱基缺失与EH存在相关性，但具体作用机制有待进一步研究阐明。

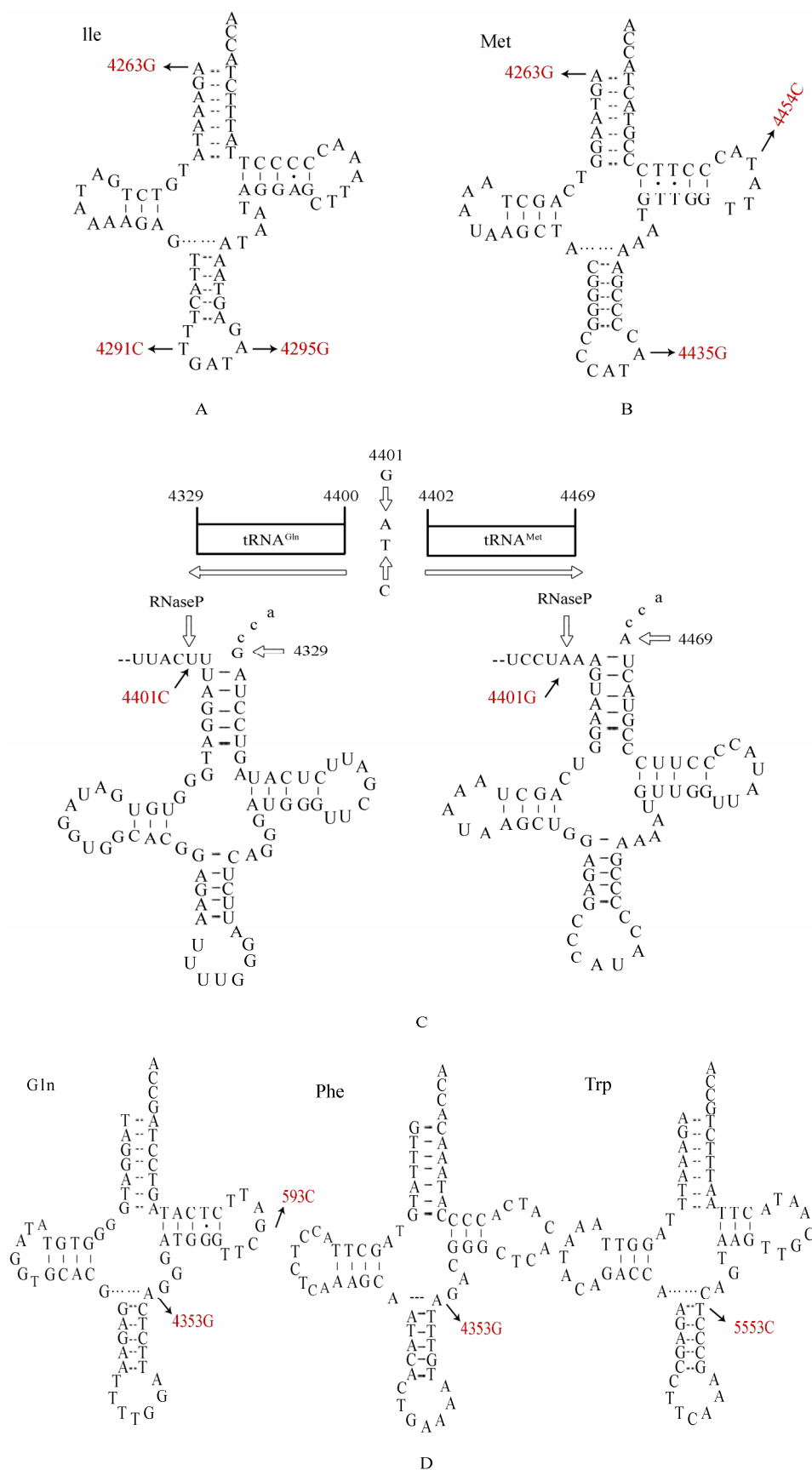


图2 与EH相关的线粒体tRNA结构及突变位点示意图

Figure 2 Identification of pathogenic mutations associated with EH in mitochondrial tRNA genes. tRNA genes are displayed in a 2D cloverleaf representation and sorted according to their location in the mitochondrial genome. EH: essential hypertension; tRNA: transfer RNA; Ile: isoleucine; Met: methionine; Gln: glutamine; Phe: phenylalanine; Trp: tryptophane. A: The location of the A4263G, T4291C and A4295G mutation in the tRNA^{Ile}. Black arrow indicates the position of the A4263G, T4291C and A4295G mutation (<http://www.mitomap.org/>). B: The location of the A4435G and T4454C mutation in the tRNA^{Met}. Black arrow indicates the position of the A4435G and T4454C mutation (<http://www.mitomap.org/>). C: The location of the A4401G mutation in the tRNA^{Met} and tRNA^{Gln}. Black arrow indicates the position of the A4401G mutation. D: The location of the T4353C in the tRNA^{Gln}, C593T in the tRNA^{Phe} and C5553T in the tRNA^{Trp} mutation. Black arrow indicates the position of the T4353C, C593T and C5553T mutation.

3 总结与展望

EH是一个由遗传、环境等诸多因素共同作用的结果,其中遗传因素在发病原因中占有重要地位。研究发现,mtDNA突变是EH的相关遗传因素,并可能通过影响tRNA的转录和代谢、蛋白质的生成和功能障碍、呼吸功能受损、ROS的生成及氧耗率的改变等,导致线粒体功能发生不同程度障碍,最终可能参与了高血压的发生、发展。鉴于此,从线粒体基因水平探究高血压的分子致病机制,有望为高血压的预防、早期诊断以及治疗提供重要依据。

【参考文献】

- [1] El Shamieh S, Herbeth B, Azimi-Nezhad M, *et al.* Human formyl peptide receptor 1 C32T SNP interacts with age and is associated with blood pressure levels[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(1-2): 34-38.
- [2] Munroe PB, Barnes MR, Caulfield MJ. Advances in blood pressure genomics[J]. Circ Res, 2013, 112(10): 1365-1379.
- [3] Ding Y, Xia B, Yu J, *et al.* Mitochondrial DNA mutations and essential hypertension (Review)[J]. Int J Mol Med, 2013, 32(4): 768-774.
- [4] Park SY, Lee HJ, Ji SM, *et al.* ANTXR2 is a potential causative gene in the genome-wide association study of the blood pressure locus 4q21[J]. Hypertens Res, 2014. [Epub ahead of print]
- [5] Xue L, Chen H, Meng YZ, *et al.* Mutations in mitochondrial DNA associated with hypertension[J]. Hereditas, 2011, 33(9): 911-918. [薛凌, 陈红, 孟燕子, 等. 高血压相关的线粒体DNA突变[J]. 遗传, 2011, 33(9): 911-918.]
- [6] Nicholls TJ, Minczuk M. In D-loop: 40 years of mitochondrial 7S DNA[J]. Exp Gerontol, 2014, 56: 175-181.
- [7] Copeland WC, Longley MJ. Mitochondrial genome maintenance in health and disease[J]. DNA Repair (Amst), 2014, 129: 190-198.
- [8] Gasparre G, Porcelli AM, Lenaz G, *et al.* Relevance of mitochondrial genetics and metabolism in cancer development[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013, 5(2): 1101-1109.
- [9] Sobenin IA, Chistiakov DA, Sazonova MA, *et al.* Association of the level of heteroplasmy of the 15059G>A mutation in the MT-CYB mitochondrial gene with essential hypertension[J]. World J Cardiol, 2013, 5(5): 132-140.
- [10] Contamine V, Picard M. Maintenance and integrity of the mitochondrial genome: a plethora of nuclear genes in the budding yeast[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2000, 64(2): 281-315.
- [11] Wang S, Li R, Fettermann A, *et al.* Maternally inherited essential hypertension is associated with the novel 4263A>G mutation in the mitochondrial tRNA^{Ile} gene in a large Han Chinese family[J]. Circ Res, 2011, 108(7): 862-870.
- [12] Li Z, Liu Y, Yang L, *et al.* Maternally inherited hypertension is associated with the mitochondrial tRNA(Ile) A4295G mutation in a Chinese family[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 367(4): 906-911.
- [13] Wilson FH, Hariri A, Farhi A, *et al.* A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA[J]. Science, 2004, 306(5699): 1190-1194.
- [14] Zhu HY, Wang SW, Liu L, *et al.* Genetic variants in mitochondrial tRNA genes are associated with essential hypertension in a Chinese Han population[J]. Clin Chim Acta, 2009, 410(1-2): 64-69.
- [15] Florentz C, Sohm B, Tryoen-Tóth P, *et al.* Human mitochondrial tRNAs in health and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(7): 1356-1375.
- [16] Suzuki T, Nagao A, Suzuki T. Human mitochondrial tRNAs: biogenesis, function, structural aspects, and diseases[J]. Annu Rev Genet, 2011, 45: 299-329.
- [17] Gutiérrez Cortés N, Pertuiset C, Dumon E, *et al.* Novel mitochondrial DNA mutations responsible for maternally inherited nonsyndromic hearing loss[J]. Hum Mutat, 2012, 33(4): 681-689.
- [18] Jaksch M, Kleinle S, Scharfe C, *et al.* Frequency of mitochondrial transfer RNA mutations and deletions in 225 patients presenting with respiratory chain deficiencies[J]. J Med Genet, 2001, 38(10): 665-673.
- [19] Liu Y, Li R, Li Z, *et al.* Mitochondrial transfer RNAMet 4435A>G mutation is associated with maternally inherited hypertension in a Chinese pedigree[J]. Hypertension, 2009, 53(6): 1083-1090.
- [20] Lu Z, Chen H, Meng Y, *et al.* The tRNA^{Met} 4435A>G mutation in the mitochondrial haplogroup G2a1 is responsible for maternally inherited hypertension in a Chinese pedigree[J]. Eur J Hum Genet, 2011, 19(11): 1181-1186.
- [21] Zhu HY, Wang SW, Liu L, *et al.* Genetic variants in mitochondrial tRNA genes are associated with essential hypertension in a Chinese Han population[J]. Clin Chim Acta, 2009, 410(1-2): 64-69.
- [22] Wang S, Li R, Fettermann A, *et al.* Maternally inherited essential hypertension is associated with the novel 4263A>G mutation in the mitochondrial tRNA^{Ile} gene in a large Han Chinese family[J]. Circ Res, 2011, 108(7): 862-870.
- [23] Zhu HY, Wang SW, Liu L, *et al.* A mitochondrial mutation A4401G is involved in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in Chinese hypertensives[J]. Eur J Hum

- Genet, 2009, 17(2): 172–178.
- [24] Li R, Liu Y, Li Z, *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[J]. Hypertension, 2009, 54(2): 329–337.
- [25] Qiu Q, Li R, Jiang P, *et al.* Mitochondrial tRNA mutations are associated with maternally inherited hypertension in two Han Chinese pedigrees[J]. Hum Mutat, 2012, 33(8): 1285–1293.
- [26] Liu Y, Li Z, Yang L, *et al.* The mitochondrial ND1 T3308C mutation in a Chinese family with the secondary hypertension[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 368(1): 18–22.
- [27] Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, *et al.* Inherited mitochondrial optic neuropathies[J]. J Med Genet, 2009, 46(3): 145–158.
- [28] Guo H, Zhuang XY, Zhang AM, *et al.* Presence of mutation m.14484T > C in a Chinese family with maternally inherited essential hypertension but no expression of LHON[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(10): 1535–1543.
- [29] Teng L, Zheng J, Leng J, *et al.* Clinical and molecular characterization of a Han Chinese family with high penetrance of essential hypertension[J]. Mitochondr DNA, 2012, 23(6): 461–465.
- [30] Liu Z, Song Y, Gu S, *et al.* Mitochondrial ND5 12338T > C variant is associated with maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy in a Chinese pedigree[J]. Gene, 2012, 506(2): 339–343.
- [31] Chen H, Zheng J, Xue L, *et al.* The 12S rRNA A1555G mutation in the mitochondrial haplogroup D5a is responsible for maternally inherited hypertension and hearing loss in two Chinese pedigrees[J]. Eur J Hum Genet, 2012, 20(6): 607–612.
- [32] Cotney J, McKay SE, Shadel GS. Elucidation of separate, but collaborative functions of the rRNA methyltransferase-related human mitochondrial transcription factors B1 and B2 in mitochondrial biogenesis reveals new insight into maternally inherited deafness[J]. Hum Mol Genet, 2009, 18(14): 2670–2682.
- [33] Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, *et al.* Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA[J]. N Engl J Med, 1999, 341(14): 1037–1044.
- [34] Nikitin AG, Lavrikova EY, Chistiakov DA. The heteroplasmic 15059G > A mutation in the mitochondrial cytochrome b gene and essential hypertension in type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr, 2012, 6(3): 150–156.
- [35] Bi R, Zhang AM, Zhang W, *et al.* The acquisition of an inheritable 50-bp deletion in the human mtDNA control region does not affect the mtDNA copy number in peripheral blood cells[J]. Hum Mutat, 2010, 31(5): 538–543.
- [36] Elango S, Govindaraj P, Vishwanadha VP, *et al.* Analysis of mitochondrial genome revealed a rare 50 bp deletion and substitutions in a family with hypertension[J]. Mitochondrion, 2011, 11(6): 878–885.
- [37] Pham XH, Farge G, Shi Y, *et al.* Conserved sequence box II directs transcription termination and primer formation in mitochondria[J]. J Biol Chem, 2006, 281(34): 24647–24652.

(编辑: 李菁竹)