

· 综 述 ·

线粒体tRNA突变与高血压关系的研究进展

路 艳¹, 赵玉生², 李宗斌^{2*}

(解放军总医院: ¹南楼临床部综合外一科, ²心血管内科, 北京 100853)

【摘要】线粒体基因突变与多种疾病的发生有关, 虽然转移RNA (tRNA) 基因只占整个线粒体基因组的10%, 但它们却是研究线粒体基因突变与疾病发生关系的热点。既往高血压遗传学的研究主要集中在核基因方面, 近年来研究发现线粒体DNA突变可能参与原发性高血压 (EH) 的发生与发展, 且越来越多的线粒体tRNA也被报道与EH的发生和发展密切相关。本文对线粒体tRNA突变与高血压发病的关系及其机制进行了综述。

【关键词】线粒体; tRNA; 原发性高血压; 基因突变

【中图分类号】 R394.112; R544.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.06.109

Relationship of mitochondrial tRNA mutation with development of hypertension: a research progress

LU Yan¹, ZHAO Yu-Sheng², LI Zong-Bin^{2*}

(¹The First Department of Geriatric Comprehensive Surgery, ²Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Mitochondrial DNA mutation is associated with a variety of diseases. Although only constituting 10% of the entire mitochondrial genome, the transfer RNA (tRNA) genes have become a hotspot in the study concerning the relationship of the mitochondrial gene mutation with diseases. Previous studies on the genetics of hypertension mainly concentrated in the nuclear genes, but recent studies found that mitochondrial DNA mutations may be involved in the occurrence and development of essential hypertension (EH). What's more, much evidence indicated that close association was found between mitochondrial tRNA with the EH occurrence and development. In this article, we summarized the relationship between the mitochondrial tRNA mutation and pathogenesis of hypertension, and reviewed the underlying mechanism.

【Key words】 mitochondria; tRNA; essential hypertension; gene mutation

This work was supported by the grant from Chinese Postdoctoral Science Foundation (20080431356); the National Natural Science Foundation of China (81170249 and 30700305); Beijing Nova Program (2008A064).

Corresponding author: LI Zong-Bin, E-mail: lizww@163.com

线粒体是真核细胞内重要的细胞器, 也是体内能量生成的场所, 并且还参与脂肪酸和某些蛋白质的合成。人的线粒体基因编码的线粒体呼吸链复合体中有13个多肽亚单位。线粒体基因还包含24个线粒体蛋白合成所必须的基因, 22个转移RNA (tRNA) 和2个核糖体RNA (rRNA)。许多线粒体基因突变可导致基因多态性, 且很多突变与多种疾病的发生有关。自从1998年第1种线粒体突变相关疾病被证实以来, 迄今已发现了近200种疾病相关的基因突变, 其中绝大多数位于tRNA基因上^[1]。线

粒体tRNA突变后, 线粒体中氨基酰-tRNA的稳态水平、tRNA的合成、结构稳定性和氨基酰化特性以及氨基酰-tRNA与翻译机器成分的相互作用都可能发生改变。然而, 其详细机制至今还不清楚。本文就线粒体tRNA的突变与高血压发生、发展相关性的研究进展做一综述。

1 线粒体tRNA基因概述

tRNA是蛋白质合成过程中非常重要的成分, 它们司职将氨基酸转运到核糖体, 使氨基酸与信使

收稿日期: 2015-03-12; 修回日期: 2015-04-30

基金项目: 中国博士后基金 (20080431356); 国家自然科学基金项目 (81170249, 30700305); 北京市科技新星计划 (2008A064)

通信作者: 李宗斌, E-mail: lizww@163.com

RNA (mRNA) 上的密码子进行配对, 使它们能以高保真的方式形成多肽。人的线粒体基因包含22种tRNA, 线粒体内编码的tRNA为人类线粒体蛋白合成所必需。虽然tRNA基因只占整个线粒体基因组的10%, 但它们却是研究线粒体基因突变与疾病发生关系的热点。线粒体tRNA基因突变与疾病的关系非常复杂, 单个线粒体tRNA基因突变可产生不同的症状, 而不同的基因突变又可引发同一种疾病。线粒体tRNA突变基因导致的疾病多与细胞的能量代谢障碍有关。近年来, 研究人员一直在探究线粒体tRNA突变基因型与表型之间的关系及其分子机制^[2-4]。线粒体tRNA在蛋白合成过程中发挥着核心作用, 其突变导致的功能异常在线粒体致病过程中发挥重要的作用。

除了具有最少的冗余性之外, 线粒体tRNA还具有最简化的结构。大多数有机体中, 普通tRNA的结构是高度保守的。然而, 高等真核生物线粒体tRNA的结构可以有很大的变异。典型的tRNA二级结构被称为三叶草结构, 分为4个域: 氨基酸接受茎、二氢尿嘧啶环、T ψ C环和反密码子环。线粒体tRNA可在三叶草结构的任何一个结构域内分布。22种线粒体tRNA基因每个基因至少有1个位点被报道发生过致病性突变, 其中, tRNA^{Ile}、tRNA^{Lys}和tRNA^{Leu} (UUR) 3种tRNA基因的突变之和占已知突变总量的50%。

2 线粒体tRNA基因突变与疾病的关联

线粒体tRNA^{Leu} (UUR) 的基因突变可导致不同的临床疾病, 包括糖尿病、心肌病和脑病等。tRNA^{Leu} (UUR) 突变很少是致死性的, 较易被检测出来。A3243G是最常见的与疾病有关的突变^[5], 很多母系遗传性糖尿病和耳聋 (MIDD, maternally-inherited diabetes and deafness) 患者携带该位点的突变。

人类线粒体tRNA^{Leu} (UUR) 基因另外一种常见的突变是U3271C置换。同A3243G突变一样, U3271C也与糖尿病、线粒体肌病有关。携带这种突变的杂合细胞中, 存在着转录后修饰缺陷、tRNA^{Leu} (UUR) 稳定性的缺陷以及蛋白合成产物的异常。

研究已发现编码tRNA^{Ile}的基因可能出现10个致病性位点的突变, 这些突变与心肌病和视神经麻痹有关。4个与视神经麻痹有关的突变都是将CA错配并引入到tRNA^{Ile}的茎区, 而6个与心肌病突变相关的突变出现的位置却不相同, 其中两个产生GU错配, 3个置换非配对的碱基, 另外1个用UA配对替代1个CA错配。尽管特定类型的碱基突变与特异性临床表型的联系还不清楚, 但既往的研究已清楚地表明突

变对tRNA功能的影响存在结构基础。只有一项研究用细胞系观察了疾病相关的tRNA^{Ile}突变的影响^[6]。这项研究检测了当心肌病相关的A4269G存在时对tRNA稳定性的影响, 结果出现tRNA^{Ile}接受茎的AU配对的改变。GU错配会导致结构稳定性的消失, 进而导致tRNA降解加快。

人类线粒体tRNA^{Lys}是具有简化结构的线粒体tRNA的一个例子。这种线粒体tRNA的D环只有3个碱基组成, 从而限制了稳定三级折叠接触的数量。转录后修饰在稳定人类线粒体tRNA^{Lys}结构中起到重要的作用, 可能在致病性突变导致的细胞效应中发挥作用。A8344G突变与肌阵挛性癫痫和破碎红纤维病 (myoclonus epilepsy and ragged-red fibers, MERRF) 的发病有关, 携带A8344G突变的杂合细胞由于tRNA稳定性的降低导致蛋白合成的减低。与野生型相比, 突变的tRNA^{Lys}稳态氨酰化水平降低了30%, 反密码子摆动 (wobble) 位置 (U34) 的转录后修饰水平也受到阻碍。

3 线粒体tRNA基因突变与原发性高血压发病的关系

原发性高血压 (essential hypertension, EH) 是最常见的心血管疾病, 也是脑卒中、冠心病、心力衰竭和晚期肾功能衰竭等疾病的独立危险因素, 严重危害人类健康。20世纪50年代以来, 我国进行了4次大规模的高血压抽样调查, 1959年 > 15岁人群高血压患病率为5.11%、1979年为7.73%、1991年为11.88%、2002年 > 18岁人群高血压患病率达到18.8%。美国高血压的发病率已高达28.6%, 全球高血压患病人数接近10亿, 并且每年以1000万的速度激增^[7]。2002年中国居民营养与健康状况调查数据显示我国高血压知晓率仅为30.2%, 治疗率为24.7%, 控制率为6.1%, 高血压已成为中国乃至全球范围内一个亟待解决的公共卫生问题。

国内外流行病学对EH危险因素的调查已持续了10余年, 研究结果表明EH有明显的家族发病倾向, 遗传是高血压患者的一个重要危险因素。高血压患者后代的血压比其同龄人的血压偏高, 父母有高血压病史者高血压的患病率明显增高。

既往高血压遗传学的研究主要集中在核基因方面, 近年来研究发现线粒体DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 突变可能参与EH的发生与发展。Fuentes等^[8]报道mtDNA突变与血压升高有关, 既往研究还发现某些因mtDNA突变引发的疾病会同时伴有血压升高^[4]。Framingham心脏研究小组对来自

1 593个家系的6 421名参与者的收缩压和4 409名参与者的舒张压进行了遗传学分析, 研究结果提示35.2%的高血压家系受到线粒体遗传的影响^[9]。Wilson等^[10]报道了一个代谢缺陷综合征大家系, 该家系有血缘关系的142名成员中, 38人患有高血压、33人患有高胆固醇血症、32人患有低镁血症。母系成员的53人中有30人患有高血压, 显著高于非母系成员。突变分析发现在母系成员线粒体tRNA的进化保守区发生了点突变, 该突变可能是导致家系成员EH、脂代谢异常及低镁血症等综合征的原因。Watson等^[11]在高血压病肾病晚期患者中观察到mtDNA的某些位点变异频率高于血压正常人群。Schwartz对20名EH美国患者进行全mtDNA测序分析, 共发现了297个碱基改变, 包括tRNA、rRNA的碱基置换。

王士雯课题组对我国汉族人群EH患者与正常血压人群的全部mtDNA变异的情况做了对比研究, 发现汉族人群EH患者mtDNA的变异频率和密度高于正常血压人群, EH患者中约80%的错义突变位点位于动物进化过程中所要求的基因进化保守区, 以tRNA基因位点的变异最为常见^[12]。通过系统的临床、分子遗传学和细胞功能学等方面的研究, 注意到部分EH患者具有母系遗传的特征, 并发现了一系列具有母系遗传特征的EH家系, 确定了一些与高血压相关的线粒体基因突变位点^[13-16]。课题组的研究结果证实, 线粒体tRNA^{Met}4435A→G和4401A→G突变造成的线粒体功能缺陷是EH发病的分子机制之一^[17,18]。另外, 线粒体tRNA^{Ile} A4295G突变、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide-adenine dinucleotide H, NADH) 脱氢酶亚基4突变、G11696A突变和tRNA^{Glu} A14693G突变的联合作用可能是导致一个家系高血压较高外显率的原因^[19]。在对一个具有母系遗传特征的我国汉族大家系进行家系调查和线粒体功能检测时, 发现该家系母系成员中高血压患病率高达55.6%, 而非母系成员高血压患病率为15.6%。该家系母系成员中EH发病年龄有遗传早发现象, 通过建立永生细胞系进行体外研究, 发现携带A4263G突变者淋巴细胞倍增时间明显延长^[20]。通过对tRNA^{Ile}、tRNA^{Gln}、tRNA^{Met}和tRNA^{Lys}等临床上常见的线粒体tRNA突变分析发现, 与未发生线粒体tRNA突变的EH患者相比, 发生以上4种线粒体tRNA突变的患者平均发病年龄显著提前, 突变对EH患者的血生化指标、血常规指标及心脏的结构和功能都产生显著的影响, 不同tRNA、相同tRNA上不同位点的突变对患者的影响不同^[21-23]。

研究发现, 发生线粒体tRNA^{Met}突变的EH患者平均发病时间显著提前, 这种早发现象与体质量指数无关; 血红蛋白、心脏射血分数等明显低于未发生线粒体tRNA基因突变的EH患者, 而总胆固醇、甘油三酯与血糖等明显偏高^[21,24]。发生tRNA^{Lys}突变的EH患者血尿素氮含量和室间隔厚度明显高于无突变组, 而突变组的血钾平均值明显低于无突变组^[23]。发生tRNA^{Gln}突变的EH患者血钾、血镁的平均值明显低于无突变组, 而血肌酐、尿素氮的平均值明显高于无突变组患者^[22]。以上研究提示线粒体tRNA^{Met}突变可能会导致其结构和功能的变化, 进而通过干扰血脂代谢、血细胞的稳态以及心脏的结构与功能, 参与了EH的发生和发展。

4 结 论

综上所述, 线粒体tRNA突变在EH发病机制中发挥着重要作用, 但mtDNA突变能否作为EH的遗传学标志、突变对EH的预后是否具有预测作用、突变对高血压病靶器官损害是否有影响, 以上问题仍需更进一步的研究。此外, 线粒体tRNA基因突变在EH发病中的具体机制还不清楚, 推测可能与mtDNA突变导致能量合成障碍、活性氧生成过多、钙稳态失衡有关。以上问题的解决将会为EH的研究提供新的理论与实验基础, 为EH的治疗提供新的靶点, 为临床上防治EH提供一条新途径。

【参考文献】

- [1] Levinger L, Mörl M, Florentz C. Mitochondrial tRNA 3' end metabolism and human disease[J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32 (18): 5430-5441.
- [2] Larsson NG, Clayton DA. Molecular genetic aspects of human mitochondrial disorders[J]. *Annu Rev Genet*, 1995, 29: 151-178.
- [3] DiMauro S, Schon EA. Nuclear power and mitochondrial disease[J]. *Nat Genet*, 1998, 19(3): 214-215.
- [4] Chinnery PF, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in the pathogenesis of human disease[J]. *Mol Med Today*, 2000, 6(11): 425-432.
- [5] Maassen JA. Mitochondrial diabetes: pathophysiology, clinical presentation, and genetic analysis[J]. *Am J Med Genet*, 2002, 115(1): 66-70.
- [6] Yasukawa T, Hino N, Suzuki T, *et al*. A pathogenic point mutation reduces stability of mitochondrial mutant tRNA(Ile)[J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(19): 3779-3784.
- [7] Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: trends in prevalence, incidence, and control[J]. *Annu Rev Public Health*, 2006, 27: 465-490.

- [8] Fuentes RM, Notkola IL, Shemeikka S, *et al.* Familial aggregation of blood pressure: a population-based family study in eastern Finland[J]. *J Hum Hypertens*, 2000, 14(7): 441-445.
- [9] Yang Q, Kim SK, Sun F, *et al.* Maternal influence on blood pressure suggests involvement of mitochondrial DNA in the pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study[J]. *J Hypertens*, 2007, 25(10): 2067-2073.
- [10] 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.
- [11] Watson B Jr, Khan MA, Desmond RA, *et al.* Mitochondrial DNA mutations in black Americans with hypertension-associated end-stage renal disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(3): 529-536.
- [12] Liu LL, Tan DJ, Xu B, *et al.* Study on the genetic mechanism of essential hypertension: scanning analysis of the entire mitochondrial gene[J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2004, 8(12): 2271-2274. [刘玲玲, 谭端军, 徐斌, 等. 原发性高血压遗传机制研究: 全线粒体基因变异扫描分析[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(12): 2271-2274.]
- [13] Liu Y, Li Y, Gao J, *et al.* Molecular characterization of a Chinese family carrying a novel C4329A mutation in mitochondrial tRNA^{Ile} and tRNA^{Gln} genes[J]. *BMC Med Genet*, 2014, 15: 84.
- [14] Zhu HY, Wang SW, Martin LJ, *et al.* The role of mitochondrial genome in essential hypertension in a Chinese Han population[J]. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(11): 1501-1506.
- [15] 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.
- [16] Liu Y, Gao L, Xue Q, *et al.* Voltage-dependent anion channel involved in the mitochondrial calcium cycle of cell lines carrying the mitochondrial DNA A4263G mutation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404(1): 364-369.
- [17] Liu Y, Li R, Li Z, *et al.* Mitochondrial transfer RNA^{Met} 4435A > G mutation is associated with maternally inherited hypertension in a Chinese pedigree[J]. *Hypertension*, 2009, 53(6): 1083-1090.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Li ZB, Liu YQ, Li YH, *et al.* Mitochondrial tRNA^{Met} mutation in Chinese Han essential hypertensive individuals[J]. *Hereditas*, 2011, 33(6): 601-606. [李宗斌, 刘昱圻, 李彦华, 等. 中国汉族原发性高血压患者线粒体 tRNA^{Met} 基因突变的研究[J]. *遗传*, 2011, 33(6): 601-606.]
- [22] Li ZB, Liu YQ, Li YH, *et al.* Effect of mitochondrial tRNA^{Gln} mutation on development of essential hypertension in Chinese Han individuals[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2011, 10(3): 210-214. [李宗斌, 刘昱圻, 李彦华, 等. 线粒体 tRNA^{Gln} 对中国汉族人原发性高血压发病的影响[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2011, 10(3): 210-214.]
- [23] Lu Y, Xiao T, Zhang F, *et al.* Effect of mitochondrial tRNA^{Lys} mutation on the clinical and biochemical characteristics of Chinese essential hypertensive subjects[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 454(4): 500-504.
- [24] Lu CQ, Zhang JY, Xu AG, *et al.* Mitochondrial tRNA^{Met} mutation is associated with clinical and biochemical characteristics in primary hypertension[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(6): 1924-1928.

(编辑: 刘子琪)