

# 两个携带线粒体 $tRNA^{Met}/tRNA^{Gln}A4401G$ 和 $tRNA^{Cys}G5821A$ 突变的中国汉族原发性高血压家系的临床及分子遗传学特征

许美芬<sup>1,2</sup>, 何轶群<sup>1,2</sup>, 耿军伟<sup>1,2</sup>, 孟燕子<sup>1,2</sup>, 于涵<sup>1,2</sup>, 林枝<sup>1,2</sup>, 施苏雪<sup>1,2</sup>, 薛凌<sup>1,2</sup>, 卢中秋<sup>3</sup>, 管敏鑫<sup>1,2,4</sup>

1. 温州医科大学检验医学院、生命科学学院, 温州 325035;
2. 温州医科大学浙江省医学遗传学重点实验室, 温州 325035;
3. 温州医科大学附属第一医院急诊科, 温州 325000;
4. 浙江大学遗传研究所, 杭州 310023

**摘要:** 线粒体 tRNA 基因可能是原发性高血压发病相关的突变热点区域。文章报道了两个具有母系遗传特征的中国汉族原发性高血压家系的临床和分子遗传学特征。家系先证者和其他成员的临床数据表明, 家系中母系成员高血压发病的严重程度存在差异, 发病年龄也从 36~79 岁不等。对两个家系先证者使用 24 对有部分重叠的引物进行线粒体 DNA 全序列扩增分析, 结果发现这两个先证者均携带同质性的  $tRNA^{Met}/tRNA^{Gln}A4401G$  和  $tRNA^{Cys}G5821A$  突变, 多态性变异位点都属于东亚单体型 C。A4401G 突变可能通过影响  $tRNA^{Met}$  和  $tRNA^{Gln}$  前体的加工引起线粒体 tRNA 代谢水平的改变, 而  $tRNA^{Cys}G5821A$  突变位于  $tRNA^{Cys}$  氨基酸受体臂, 该突变使  $tRNA^{Cys}$  氨基酸受体臂上原有的 G6-C67 配对消失, 可能影响  $tRNA^{Cys}$  空间结构和功能的稳定性, 致使线粒体功能障碍。因此,  $tRNA^{Met}/tRNA^{Gln}A4401G$  和  $tRNA^{Cys}G5821A$  突变可能是这两个原发性高血压家系的分子致病基础。

**关键词:** 原发性高血压; 线粒体 DNA; 突变; 单体型

收稿日期: 2013-09-16; 修回日期: 2013-11-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81070794, 30971600), 国家青年科学基金项目(编号: 31100903), 浙江省自然科学基金项目(编号: Y2110399), 温州市瓯海区科技计划项目(编号: 2011XM047), 温州市瓯海区科技局社会发展科学研究项目(编号: 20120177)和浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)项目(编号: 2013R413045)资助

作者简介: 许美芬, 在读硕士研究生, 专业方向: 医学遗传学。Tel: 0577-86689905; E-mail: xu11004080@163.com

通讯作者: 管敏鑫, 教授, 博士生导师, 研究方向: 人类遗传学和线粒体疾病。E-mail: gminxin88@gmail.com

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2014.0127

网络出版时间: 2013-12-23 15:52:26

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20131223.1552.002.html>

## The mitochondrial tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G and tRNA<sup>Cys</sup>G5821A mutations may be associated with hypertension in two Han Chinese families

Meifen Xu<sup>1,2</sup>, Yiqun He<sup>1,2</sup>, Junwei Geng<sup>1,2</sup>, Yanzi Meng<sup>1,2</sup>, Han Yu<sup>1,2</sup>, Zhi Lin<sup>1,2</sup>, Suxue Shi<sup>1,2</sup>, Ling Xue<sup>1,2</sup>, Zhongqiu Lu<sup>3</sup>, Minxin Guan<sup>1,2,4</sup>

1. School of Laboratory Medicine and Life Science, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China;

2. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Medical Genetics, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China;

3. Emergency Department, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China;

4. Institute of Genetics, Zhejiang University, Hangzhou 310023, China

**Abstract:** Mitochondrial tRNA genes are the hot spots for mutations associated with essential hypertension. We report here the clinical and molecular genetic characterization of two Han Chinese pedigrees with maternally inherited essential hypertension. Clinical evaluation revealed the variable severity and age-at-onset of hypertension among matrilineal relatives. In particular, the age-at-onset of hypertension in the maternal kindred ranged from 36 years to 79 years. The sequence analysis of entire mitochondrial genome in two probands showed that two probands carried the identical homoplasmic tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G and tRNA<sup>Cys</sup>G5821A mutations and distinct sets of polymorphisms belonging to East Asian haplogroup C. The A4401G mutation may affect the processing of the precursors of tRNA<sup>Met</sup> and tRNA<sup>Gln</sup>, thereby altering the tRNA metabolism. The tRNA<sup>Cys</sup>G5821A mutation is located in the acceptor stem of tRNA<sup>Cys</sup>. This mutation may abolish the predicted G6-C67 pairing and consequently affect the structure and stability of mitochondrial tRNA<sup>Cys</sup>, thereby leading to mitochondrial dysfunction. Therefore, these data suggested that the tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G and tRNA<sup>Cys</sup>G5821A mutations are likely associated with essential hypertension in these two Chinese pedigrees.

**Keywords:** essential hypertension; mitochondrial DNA; mutation; haplotype

根据 WHO/ISH 诊断标准<sup>[1]</sup>, 在非药物状态下, 二次或二次以上非同日多次血压测量, 收缩压  $\geq 140$  mmHg 和(或)舒张压  $\geq 90$  mmHg, 排除继发性高血压, 即可诊断为原发性高血压(Essential hypertension, EH)。原发性高血压约占全部高血压患者的 95%以上, 是最常见的心血管疾病之一<sup>[2]</sup>。线粒体基因突变与原发性高血压发病相关性的研究是目前原发性高血压发病机制研究的新方向<sup>[3]</sup>。自 2000 年 Fuentes 等<sup>[4]</sup>发现子代高血压发病与母亲的高血压病史存在明显的相关性以来, 不断有报道证实某些线粒体 DNA 突变参与原发性高血压的发生与发展, 如位于线粒体 tRNA<sup>Ile</sup>A4263G 突变<sup>[5]</sup>、T4291C 突变<sup>[6]</sup>和 A4295G 突变<sup>[7]</sup>、tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G 突变<sup>[8]</sup>和 tRNA<sup>Met</sup>A4435G 突变<sup>[9]</sup>等, 提示线粒体 tRNA 基因可能是原发性高血压发病相关的突变热点区域。

为了深入研究中国人群原发性高血压发病的分子机制并绘制突变频谱, 最近几年本课题组共收集 2 069 例原发性高血压血液样本, 在筛查过程中发现两个同时携带 tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G 和 tRNA<sup>Cys</sup>G5821A 突变的家系, 本文对这两个家系进行了临床、分子遗传学评估和线粒体全基因组的系统分析。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

收集到两个来自浙江温州地区的原发性高血压家系(编号为 WHP2 和 WHP3, 图 1)。经温州医科大学伦理道德委员会的许可, 所有实验对象签署知情同意书, 采集血样并完善临床资料。另外, 选取温州地区的 254 名健康人群作为正常对照。

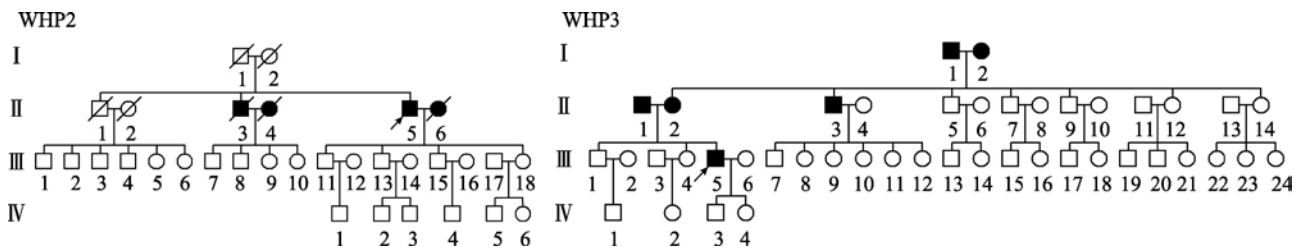


图 1 WHP2 和 WHP3 家系的家系图

黑色符号表示原发性高血压患者; 箭头所指为先证者。

## 1.2 方法

### 1.2.1 临床资料病史调查及体检

采用自行设计原发性高血压调查表, 对研究对象进行逐项询问, 并认真填写调查结果, 整理归档。调查内容: (1)家系成员一般情况, 包括性别、年龄、民族、身高和体重等; (2)环境因素, 包括吸烟、饮酒、饮食等; (3)有无高血压病史、发病年龄、是否用药治疗、患者的用药时间、用药剂量及是否伴随其他症状等。

### 1.2.2 基因组 DNA 的提取

抽取 WHP2 和 WHP3 家系先证者及家系成员外周静脉血 2 mL 于 EDTA-K2 抗凝管中, 按照 Universal Genomic DNA 提取试剂盒(TaKaRa 4.0)的使用说明提取基因组 DNA,  $-20^{\circ}\text{C}$  保存备用。

### 1.2.3 线粒体基因组全序列分析

本研究以提取的全基因组 DNA 为模板进行线粒体  $tRNA^{Met}/tRNA^{Gln}$  和  $tRNA^{Cys}$  目的片段的 PCR 扩增, 所用引物及扩增条件见表 1。PCR 产物经纯化后, 用 BigDye 末端循环测序反应试剂盒在 ABI3700 全自动 DNA 测序仪上进行测序。用限制性内切酶 *BfaI* 和 *BstDEI* 分别检测先证者和家系其他成员  $tRNA^{Met}/tRNA^{Gln}$ A4401G 突变和  $tRNA^{Cys}$ G5821A 突变是否为同质性突变, 酶切产物用 1.5% 的琼脂糖凝胶进行电泳分析, 溴化乙锭染色后用激光光密度仪测定酶切产物和未酶切产物的比例<sup>[10]</sup>。

为了进一步确定线粒体基因组的突变位点, 本研究使用 24 对相互有部分片段重叠的引物<sup>[11]</sup>, 对先证者的整个线粒体基因组进行扩增, PCR 产物经纯化后测序(方法同上), 测序结果使用 Codoncode Aligner 软件和 DNASTar 软件包中的 SeqMan 与修正的人类线粒体 DNA 剑桥参考序列<sup>[12]</sup>对比, 采用峰

图阅读软件 Chromas 2.0 观察测序结果, 核对峰图是否符合要求。同时, 对家系其他成员和 254 名正常对照进行线粒体  $tRNA^{Met}/tRNA^{Gln}$  和  $tRNA^{Cys}$  基因的 PCR 扩增、测序并分析, 方法同上。

### 1.2.4 种系发生学分析和单体型分析

保守性指数(Conservation index, CI), 即相应位点核苷酸为野生型的物种个数占 4 个物种数的百分比, 如果该值不小于 75% 说明该位点在进化上是保守的<sup>[13,14]</sup>。

同时, 根据东亚线粒体单体型树对线粒体全基因组的测序结果进行单体型分型<sup>[15]</sup>, 以探讨在相同单体型的情况下是否存在高血压表型的差异。

## 2 结果与分析

### 2.1 临床和遗传学评估

本文对两个原发性高血压家系成员进行详细的病史调查和体格检查, 发现其唯一共同的临床表现是患有高血压, 且并未发现他们患有糖尿病、肌病、视觉障碍或神经系统紊乱等疾病。

WHP2 家系来自温州永嘉县, 先证者(II-5)81 岁, 有 20 年高血压病史, 平时服用降压药, 用药前测量血压值为 180/120 mmHg, 用药后血压值为 149/110 mmHg。该家系共有母系成员 4 人, 2 人患病(图 1), 母系成员的高血压外显率为 50%。

WHP3 家系来自温州乐清市, 先证者(III-5)37 岁, 1 年前在温州医科大学附属第一医院门诊诊断患有高血压, 平时服用降压药, 用药前后测量血压值分别为 160/90 mmHg 和 130/90 mmHg, 无糖尿病和肾脏疾病。对该家系其他成员进行临床资料的分析, 结果显示先证者的母亲(II-2)及外祖母(I-2)左室心肌肥厚, 而肌酐和尿素氮未见异常。对该家系进行遗传学评估, 发现该家系共 4 代 44 人(图 1), 母系成员

表 1 扩增 tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup> 和 tRNA<sup>Cys</sup> 目的基因的引物及条件

目的基因	引物	引物序列(5'→3')	3'位置	复性温度(°C)	片段长度(bp)
tRNA <sup>Met</sup> /tRNA <sup>Gln</sup>	6F	TGGCTCCTTTAACCTCTCCA	3796	59	898
	6R	AAGGATTATGGATGCGGTTG	4654		
tRNA <sup>Cys</sup>	8F	CTAACCGCTTTTTGCC	5255	59	814
	8R	ACCTAGAAGGTTGCCTGGCT	6031		

注: F 表示有意义链; R 表示反义链。

18 个, 其中高血压患者 4 人, 母系成员的高血压外显率为 22%; 就发病年龄而言(表 2), WHP3 家系第 I、II 和 III 代的发病年龄为 79、51 和 36 岁, 高血压发病年龄有逐渐提前的趋势, 与 Li 等<sup>[8]</sup>报道的结果相符。

## 2.2 线粒体全基因组突变分析

为了评估线粒体 DNA 对这两个高血压家系的影响, 本文对家系的先证者进行了线粒体基因组全序列的扩增和测序分析, 发现两个先证者除了均携带同质性的 tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G 突变和 tRNA<sup>Cys</sup>G5821A 突变(图 2)外, 还存在多个多态性位点(表 3)。这些核苷酸变化包括 D-loop 区中有 15 个已知的突变; rRNA 有 4 个已知的突变; 在蛋白质的编码区中有 20 个已知的同义突变和 9 个已知的错义突变。这些错义突变包括: (1)ND2 基因上的 G5262A (A247T); (2)ATP6 基因上的 G8584A(A20T)、A8701G (T59A)和 A8860G(T112A); (3)ND3 基因上 A10398G

(T114A); (4)ND4 基因上的 G11447A(V220M); (5)ND6 基因上的 T14318C(A119T); (6)Cytb 基因上的 C14766T(T7I)和 A15326G(A194T)。这些突变位点中, 已经证明 A4401G 是与原发性高血压相关的线粒体突变位点<sup>[8]</sup>, 如图 3 所示, 该突变位于线粒体重链上 tRNA<sup>Met</sup> 基因的 5'末端和线粒体轻链上 tRNA<sup>Gln</sup> 基因的结合部分<sup>[16]</sup>, 因此, A4401G 突变影响这两个 tRNA 转录前体的加工。其他突变位点通过对其进行人、牛、鼠和爪蟾共 4 个物种的种系发生学分析, 发现 tRNA<sup>Cys</sup>G5821A 突变、A10398G(T114A)和 G11447A (V220M)在进化上保守(表 3), 其他位点在物种进化上均不保守, 具有多态性。进一步研究发现, A10398G (T114A)和 G11447A(V220M)在 254 名正常对照中均有发现, 因此可能不会对这两个高血压家系的表型表达产生特异性的影响。tRNA 二级结构分析表明, G5821A 突变发生于 tRNA<sup>Cys</sup> 的保守性区域(图 3), 该突变造成 tRNA<sup>Cys</sup> 氨基酸受体臂上原有的 G6-C67

表 2 WHP2 和 WHP3 部分家系成员临床资料

样本编号	性别	检测年龄 (岁)	发病年龄 (岁)	用药前血压 (mmHg)	用药后血压 (mmHg)	IVST (mm)	LVMI (g/m <sup>2</sup> )	ECG	CR (μmol/L)	UR (μmol/L)
WHP2-II-5*	M	81	61	180/120	149/110			N	92	4.9
WHP2-III-1	M	66		125/70						
WHP2-III-15	M	47		130/80				N	80	4.7
WHP3-I-1	M	87	87	150/90	-			N	74	5.4
WHP3-I-2	F	80	79	180/100	150/80	11	148.7	LVH	44	5.4
WHP3-II-1	M	61	61	190/110	150/100					
WHP3-II-2	F	57	54	180/115	160/90	10	130.4	LVH	42	4.8
WHP3-II-3	M	61	51	160/90	140/80			N	82	10.4
WHP3-III-5*	M	37	36	160/90	130/90			N	82	5.1
WHP3-III-7	M	38		130/75						
WHP3-III-8	F	35		110/70						
WHP3-IV-4	F	6		102/76						

注: \*代表先证者; F: 女性; M: 男性; -: 患者没有服用任何降压药物; IVST: 室间隔厚度; LVMI: 左心室质量指数; N: 心电图示正常; LVH: 心电图示左室心肌肥厚; CR: 血肌酐; UR: 尿素氮。

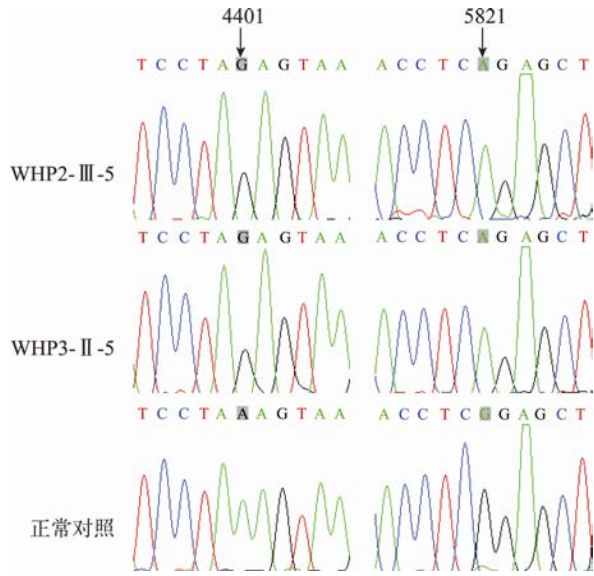


图 2 线粒体 4401 位点和 5821 位点测序峰图结果

配对消失, 可能影响 Cys 的识别与结合, 已有文献证实该突变是对耳聋表型具有调控作用的继发突变<sup>[17]</sup>, 且在非母系成员和 254 名正常对照中并未发现 G5821A 突变。根据东亚单体型系统进化树分析, 发现这两个先证者的线粒体 DNA 单体型均属于东亚单体型 C, 提示他们可能来自中国共同的祖先。同时, 对这两个家系中其他母系成员进行线粒体基因检测分析, 也发现携带同质性的 tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G 和 tRNA<sup>Cys</sup>G5821A 突变, 而非母系成员和 254 名正常对照却并不携带这两个突变位点。

### 3 讨论

本研究分析了两个中国汉族原发性高血压家系的临床和分子遗传学特征。这两个家系中的母系成员除患有高血压外, 并无其他临床异常表现。尽管

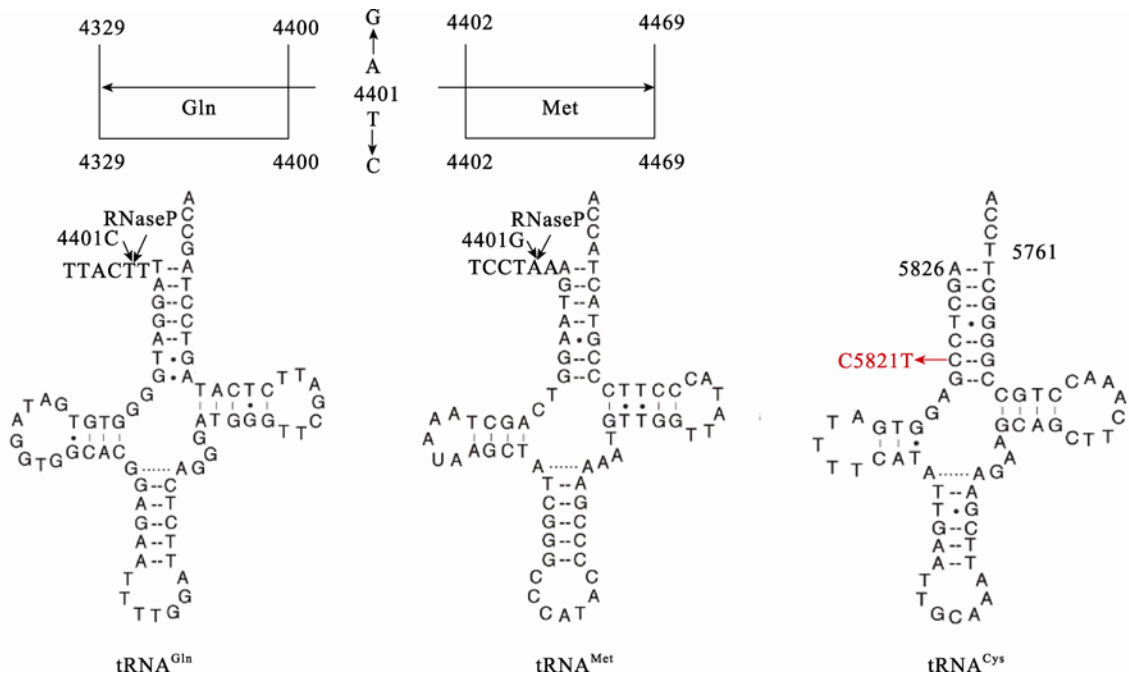


图 3 线粒体 tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G 突变和 tRNA<sup>Cys</sup>G5821A 突变二级结构图

表 3 两个先证者线粒体 DNA 全序列突变位点分析

基因	位置	碱基(氨基酸)改变	保守性 (人/牛/鼠/爪蟾)	修正的剑桥 参考序列	WHP2	WHP3	是否报道 <sup>a</sup>
D-loop	73	A → G		A	G	G	是
	199	A → G		A		G	是
	249	A → DelA		A	Del A	Del A	是
	263	A → G		A	G	G	是
	310	T → CTC/TC		T	CTC	TC	是



续表 3

基因	位置	碱基(氨基酸)改变	保守性 (人/牛/鼠/爪蟾)	修正的剑桥 参考序列	WHP2	WHP3	是否报道 <sup>a</sup>
D-loop	489	T → C		T	C	C	是
	16067	C → T		C		T	是
	16075	C → T		C		T	是
	16093	T → C		T		C	是
	16145	G → A		G	A	A	是
	16223	C → T		C	T	T	是
	16294	C → T		C	T	T	是
	16298	T → C		T	C	C	是
	16327	C → T		C	T	T	是
	16519	T → C		T	C	C	是
12S rRNA	750	A → G	A/A/A/-	A	G	G	是
	1438	A → G	A/A/A/G	A	G	G	是
16S rRNA	2706	A → G	A/G/A/A	A	G	G	是
	3107	N → DelN		N	Del N	Del N	是
<i>ND1</i>	3552	T → A		T	A	A	是
<b>tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup></b>	<b>4401</b>	<b>A → G</b>	<b>A/A/A/A</b>	<b>A</b>	<b>G</b>	<b>G</b>	<b>是</b>
<i>ND2</i>	4715	A → G		A	G	G	是
	4769	A → G		A	G	G	是
	5262	G → A(Ala → Thr)	A/M/I/F	G	A	A	是
<b>tRNA<sup>Cys</sup></b>	<b>5821</b>	<b>G → A</b>	<b>G/A/A/A</b>	<b>G</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>是</b>
<i>CO1</i>	6338	A → G		A	G	G	是
	6386	C → T		C	T	T	是
	7028	C → T		C	T	T	是
	7196	C → A		C	A	A	是
<i>ATP6</i>	8584	G → A(Ala → Thr)	A/V/V/I	G	A	A	是
	8701	A → G(Thr → Ala)	T/S/L/Q	A	G	G	是
	8860	A → G(Thr → Ala)	T/A/A/T	A	G	G	是
<i>CO3</i>	9540	T → C		T	C	C	是
	9545	A → G		A	G	G	是
<i>ND3</i>	10281	C → T		C	T	T	是
	10398	A → G(Thr → Ala)	T/T/T/A	A	G	G	是
	10400	C → T		C	T	T	是
<i>ND4</i>	10873	T → C		T	C	C	是
	11447	G → A(Val → Met)	V/V/I/V	G	A	A	是
	11719	G → A		G		A	是
	11914	G → A		G	A	A	是
<i>ND5</i>	12705	C → T		C	T	T	是
	13263	A → G		A	G	G	是
<i>ND6</i>	14318	T → C(Asn → Ser)	N/N/D/S	T	C	C	是
<i>Cytb</i>	14766	C → T(Thr → Ile)	T/S/T/S	C	T	T	是
	14783	T → C		T	C	C	是
	15043	G → A		G	A	A	是
	15301	G → A		G	A	A	是
	15326	A → G(Thr → Ala)	T/M/I/I	A	G	G	是
	15487	A → T		A	T	T	是

注：<sup>a</sup> 见线粒体基因组数据库网站：<http://www.mitomap.org> 和 <http://www.genpat.uu.se/mtDB/>。

这两个家系部分母系成员具有典型的原发性高血压临床特征,但其外显率、发病年龄和病情严重程度存在差异。如两个家系中母系成员的外显率分别为 50%、22%,平均外显率为 36%,和已报道的仅携带 tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G 突变的家系外显率(42.9%)接近。两个先证者的发病年龄分别为 61 和 36 岁,平均年龄为 48.5 岁,与 Li<sup>[8]</sup>等报道的仅携带 A4401G 突变的原发性高血压家系相比要年轻。从临床资料可知,WHP3 家系中母系成员 I、II 和 III 代的发病年龄为 79、51 和 36 岁,原发性高血压发病年龄有逐渐提前的趋势,与之前所报道的并无差异。对这两个家系部分母系成员血压增高水平进一步分析,发现他们的病情严重程度存在差异,即 WHP2 和 WHP3 家系部分母系成员血压增高水平主要以中度和重度分布,不同于报道过的仅携带 A4401G 突变的家系的轻度到重度分布的情况。与 Li 等<sup>[8]</sup>报道的一个中国 4 代母系遗传原发性高血压家系相比,发现同一年龄段的母系成员原发性高血压患者中同时携带 tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G 突变和 tRNA<sup>Cys</sup>G5821A 突变比仅携带 tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G 突变的患者收缩压明显偏高,而舒张压则相对偏低,提示线粒体 tRNA<sup>Cys</sup>G5821A 突变可能对 A4401G 突变相关原发性高血压的表现度有一定的影响。

对两名先证者及母系成员的线粒体全基因组进行突变分析,发现这两个家系中的母系成员均携带同质性的 tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G 突变和 tRNA<sup>Cys</sup>G5821A 突变。Li 等<sup>[8]</sup>已经证明 tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G 突变是与原发性高血压相关的线粒体突变位点。而 G5821A 突变造成 tRNA<sup>Cys</sup>氨基酸受体臂上原有 Watson-Crick G-C 配对消失,影响 tRNA<sup>Cys</sup>空间结构和功能的稳定性<sup>[18]</sup>,致使线粒体功能障碍,最终损伤线粒体呼吸链功能,使 ATP 合成减少、活性氧生成增加,从而参与原发性高血压的发生发展<sup>[19,20]</sup>。并且已有文献报道 tRNA<sup>Cys</sup>G5821A 突变可能与疾病相关。如 G5821A 突变被证实与肥厚性心肌病和耳聋相关<sup>[21,22]</sup>。Lu 等<sup>[22]</sup>发现 G5821A 突变可能加重由 A1555G 突变造成的线粒体功能缺失,并可能影响 A1555G 突变的表型表达,作为一种修饰因子增加 A1555G 突变相关的耳聋外显率,提示线粒体 tRNA<sup>Cys</sup>G5821A 突变对疾病表型的表达可能存在协同作用。另外,这两个家系的线粒体全基因组单体

型为东亚人群 C 单体型,且并未携带其他高度保守和有功能意义的突变位点,提示线粒体单体型特有的多态性位点可能对携带 A4401G 和 G5821A 突变的这两个原发性高血压家系发病不起重要作用。

综上所述,tRNA<sup>Met</sup>/tRNA<sup>Gln</sup>A4401G 突变和 tRNA<sup>Cys</sup>G5821A 突变均存在于这两个具有不同遗传背景的原发性高血压家系中,且携带这两个突变位点的家系其发病年龄和病情严重程度等与已报道的家系有差异,提示这两个突变可能是 WHP2 和 WHP3 原发性高血压家系的分子致病基础。虽然这两个家系都携带这两个突变,但其外显率和表现度不同,提示仅仅这两个突变不足以引起原发性高血压表型的表达,其他修饰因子如核修饰因子、环境因素、个人生活习惯等都可能在这两个突变的患者中发挥着作用。

## 参考文献

- [1] Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu C, Clark T. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens*, 1999, 21(5-6): 1009-1060. [DOI]
- [2] Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Muntner P, Huang G, Reynolds RF, Su S, Whelton PK, He J. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China. *Hypertension*, 2002, 40(6): 920-927. [DOI]
- [3] 李宗斌, 刘昱圻, 李彦华, 陈瑞, 王琳, 朱庆磊, 李洪, 王士雯. 中国汉族原发性高血压患者线粒体 tRNA<sup>Met</sup> 基因突变. *遗传*, 2011, 33(6): 601-606. [DOI]
- [4] Fuentes RM, Notkola IL, Shemeikka S, Tuomilehto J, Nissinen A. Familial aggregation of blood pressure: a population-based family study in eastern Finland. *J Hum Hypertens*, 2000, 14(7): 441-445. [DOI]
- [5] Wang S, Li R, Fettermann A, Li Z, Qian Y, Liu Y, Wang X, Zhou A, Mo JQ, Yang L, Jiang P, Taschner A, Rossmanith W, Guan MX. Maternally inherited essential hypertension is associated with the novel 4263A>G mutation in the mitochondrial tRNA<sup>Ile</sup> gene in a large Han Chinese family. *Circ Res*, 2011, 108(7): 862-870. [DOI]
- [6] Wilson FH, Hariri A, Farhi A, Zhao HY, Petersen KF, Toka HR, Nelson-Williams C, Raja KM, Kashgarian M, Shulman GI, Scheinman SJ, Lifton RP. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA.

- Science*, 2004, 306(5699): 1190–1194. [\[DOI\]](#)
- [7] Merante F, Myint T, Tein I, Benson L, Robinson BH. An additional mitochondrial tRNA<sup>(Ile)</sup> point mutation (A-to-G at nucleotide 4295) causing hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mutat*, 1996, 8(3): 216–222. [\[DOI\]](#)
- [8] Li RH, Liu YQ, Li ZB, Yang L, Wang SW, Guan MX. Failures in mitochondrial tRNA<sup>Met</sup> and tRNA<sup>Gln</sup> metabolism caused by the novel 4401A>G mutation are involved in essential hypertension in a Han Chinese Family. *Hypertension*, 2009, 54(2): 329–337. [\[DOI\]](#)
- [9] Liu YQ, Li RH, Li ZB, Wang XJ, Yang L, Wang SW, Guan MX. Mitochondrial transfer RNA<sup>Met</sup>4435A>G mutation is associated with maternally inherited hypertension in a Chinese pedigree. *Hypertension*, 2009, 53(6): 1083–1090. [\[DOI\]](#)
- [10] Li R, Greinwald JH Jr, Yang L, Choo DI, Wenstrup RJ, Guan MX. Molecular analysis of the mitochondrial 12S rRNA and tRNA<sup>Ser(UCN)</sup> genes in paediatric subjects with non-syndromic hearing loss. *J Med Genet*, 2004, 41(8): 615–620. [\[DOI\]](#)
- [11] Rieder MJ, Taylor SL, Tobe VO, Nickerson DA. Automating the identification of DNA variations using quality based fluorescence re-sequencing: analysis of the human mitochondrial genome. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26(4): 967–973. [\[DOI\]](#)
- [12] Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowlers RN, Turnbull DM, Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet*, 1999, 23(2): 147. [\[DOI\]](#)
- [13] Ruiz-Pesini E, Wallace DC. Evidence for adaptive selection acting on the tRNA and rRNA genes of human mitochondrial DNA. *Hum Mutat*, 2006, 27(11): 1072–1081. [\[DOI\]](#)
- [14] Lu JX, Li ZY, Zhu Y, Yang AF, Li RH, Zheng J, Cai Q, Peng GH, Zheng WW, Tang XW, Chen BB, Chen JF, Liao ZS, Yang L, Li YY, You JY, Ding Y, Yu H, Wang JD, SunDM, Zhao JY, Xue L, Wang JY, Guan MX. Mitochondrial 12S rRNA variants in 1642 Han Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss. *Mitochondrion*, 2010, 10(4): 380–390. [\[DOI\]](#)
- [15] Kong QP, Bandelt HJ, Sun C, Yao YG, Salas A, Achilli A, Wang CY, Zhong L, Zhu CL, Wu SF, Torroni A, Zhang YP. Updating the East Asian mtDNA phylogeny: a prerequisite for the identification of pathogenic mutations. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(13): 2076–2086. [\[DOI\]](#)
- [16] 薛凌, 陈红, 孟燕子, 王燕, 卢中秋, 吕建新, 管敏鑫. 高血压相关的线粒体 DNA 突变. *遗传*, 2011, 33(9): 911–918. [\[DOI\]](#)
- [17] 梁玲芝, 伍越, 阳娅玲, 蔡沁, 肖红利, 郑静, 郑斌娇, 唐霄雯, 朱翌, 吕建新, 管敏鑫. 线粒体 tRNA<sup>Ile</sup> A4317G 突变可能影响 12S rRNA A1555G 突变相关的耳聋表型表达. *遗传*, 2013, 35(6): 752–760. [\[DOI\]](#)
- [18] Zheng J, Ji YC, Guan MX. Mitochondrial tRNA mutations associated with deafness. *Mitochondrion*, 2012, 12(3): 406–413. [\[DOI\]](#)
- [19] Postnov YV, Orlov SN, Budnikov YY, Doroschuk AD, Postnov AY. Mitochondrial energy conversion disturbance with decrease in ATP production as a source of systemic arterial hypertension. *Pathophysiology*, 2007, 14(3–4): 195–204. [\[DOI\]](#)
- [20] Lopez-Campistrous A, Hao L, Xiang W, Ton D, Semchuk P, Sander J, Ellison MJ, Fernandez-Patron C. Mitochondrial dysfunction in the hypertensive rat brain: respiratory complexes exhibit assembly defects in hypertension. *Hypertension*, 2008, 51(2): 412–419. [\[DOI\]](#)
- [21] Ozawa T, Tanaka M, Sugiyama S, Ino H, Ohno K, Hattori K, Ohbayashi T, Ito T, Deguchi H, Kawamura K, Nakane Y, Hashiba K. Patients with Idiopathic Cardiomyopathy Belong to the Same Mitochondrial DNA Gene Family of Parkinson's Disease And Mitochondrial Encephalomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 177(1): 518–525. [\[DOI\]](#)
- [22] Lu JX, Qian YP, Li ZY, Yang AF, Zhu Y, Li RH, Yang L, Tang XW, Chen BB, Ding Y, Li YY, You JY, Zheng J, TaoZ, Zhao F, Wang J, Sun D, Zhao J, Meng Y, Guan MX. Mitochondrial haplotypes may modulate the phenotypic manifestation of the deafness-associated 12S rRNA 1555A>G mutation. *Mitochondrion*, 2010, 10(1): 69–81. [\[DOI\]](#)

(责任编辑: 李绍武)