

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2011.00911

高血压相关的线粒体 DNA 突变

薛凌¹, 陈红¹, 孟燕子¹, 王燕¹, 卢中秋¹, 吕建新², 管敏鑫^{1,2,3}

1. 温州医学院 Attardi 线粒体生物医学研究院, 温州 325035;
2. 温州医学院浙江省医学遗传学重点实验室, 温州 325035;
3. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Division of Human Genetics, Cincinnati, OH 45229, USA

摘要: 线粒体 DNA(mtDNA)突变是高血压发病的分子机制之一。已经报道的与原发性高血压相关的 mtDNA 突变包括: tRNA^{Met} A4435G, tRNA^{Met}/tRNA^{Gln} A4401G, tRNA^{Ile} A4263G, T4291C 和 A4295G 突变。这些高血压相关的 mtDNA 突变改变了相应的线粒体 tRNA 的结构, 导致线粒体 tRNA 的代谢障碍。而线粒体 tRNAs 的代谢缺陷则影响蛋白质合成, 造成氧化磷酸化缺陷, 降低 ATP 的合成, 增加活性氧的产生。因此, 线粒体的功能缺陷可能在高血压的发生发展中起一定的作用。mtDNA 突变发病的组织特异性则可能与线粒体 tRNAs 的代谢以及核修饰基因相关。目前发现的这些高血压相关的 mtDNA 突变则应该作为今后高血压诊断的遗传风险因子。高血压相关的线粒体功能缺陷的深入研究也将进一步诠释母系遗传高血压的分子致病机制, 为高血压的预防、控制和治疗提供依据。文章对高血压相关的 mtDNA 突变进行了综述。

关键词: 高血压; 母系遗传; mtDNA 突变; 线粒体 tRNA

Mutations in mitochondrial DNA associated with hypertension

XUE Ling¹, CHEN Hong¹, MENG Yan-Zi¹, WANG Yan¹, LU Zhong-Qiu¹, LU Jian-Xin², GUAN Min-Xin^{1,2,3}

1. Attardi Institute of Mitochondrial Biomedicine, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China;
2. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Medical Genetics, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China;
3. Division of Human Genetics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH 45229, USA

Abstract: Mutations in mitochondrial DNA (mtDNA) are one of the molecular bases of hypertension. Among these, the tRNA^{Met} A4435G, tRNA^{Met}/tRNA^{Gln} A4401G, tRNA^{Ile} A4263G, T4291C and A4295G mutations have been reported to be associated with essential hypertension. These mutations alter the structure of the corresponding mitochondrial tRNAs and cause failures in tRNA metabolism. These shortages of these tRNAs lead to an impairment of mitochondrial protein synthesis and a failure in the oxidative phosphorylation function. These result in a deficit in ATP synthesis and an increase of generation of reactive oxygen species. As a result, these mitochondrial dysfunctions may contribute to the development of hypertension. Furthermore, the tissue specificity of these pathogenic mtDNA mutations might be associated with tRNA metabolism and nuclear modifier genes. These mtDNA mutations should be considered as inherited risk factors for future molecular diagnosis. Thus, these findings provide new insights into the molecular mechanism, management and treatment of maternally inherited hyper-

收稿日期: 2011-01-12; 修回日期: 2011-04-06

基金项目: 浙江省医学扶植重点建设学科计划(编号: 07-F04), 浙江省大学生科技创新计划(新苗人才计划)项目(编号: 2010R413055)和温州市科技计划项目(编号: 206-08)资助

作者简介: 薛凌, 在读博士, 研究方向: 分子诊断学。Tel: 15088553091; E-mail: docx12008@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。E-mail: gminxin88@gmail.com

网络出版时间: 2011-7-18 8:49:26

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20110718.0849.001.html>

tension. This review summarized the association between mtDNA mutations and hypertension.

Keywords: hypertension; maternal inheritance; mtDNA mutation; mitochondrial tRNA

心血管疾病是全球造成死亡的首要原因。心血管疾病主要包括高血压、冠心病、心力衰竭以及脑卒中等。其中高血压是心血管疾病的最主要的危险因素。全球高血压患者约 10 亿, 2002 年全国居民营养和健康状况调查显示, 我国高血压患者约 1.6 亿^[1,2]。2003 年据世界卫生组织(WHO)/国际高血压联盟(ISH)估计高血压在全球造成了 710 万非正常死亡和 4.5% 的疾病经济负担, 严重影响人类的健康^[3]。高血压是由遗传和环境等多因素相互作用引起的, 目前发病机制仍不清楚。在一些研究中发现, 高血压具有母系遗传规律, 提示 mtDNA 突变可能是高血压发病的分子基础之一^[4-7]。

1 线粒体基因组

线粒体是存在于真核细胞内的一种细胞器, 它以氧化磷酸化的方式产生 ATP, 为细胞维持功能和代谢提供能量, 同时产生活性氧分子^[8,9]。线粒体自身拥有 DNA, 人的 mtDNA 为长度 16 569 bp 的闭合环状双链分子, 外环为富含 G 的重链, 内环为富含 C 的轻链, 两条链都具有编码功能。mtDNA 分为编码区和非编码区, 编码区共编码 37 个基因, 包括编码氧化磷酸化呼吸链复合体所需的 13 个多肽, 编码线粒体蛋白质合成所需的 22 个 tRNA 和 2 个 rRNA(12S rRNA 和 16S rRNA)基因^[10]。线粒体拥有独立的复制、转录和翻译系统, 但绝大多数的线粒体蛋白仍由核基因编码, 这些蛋白在胞质中合成, 然后再转运到线粒体中^[11]。

mtDNA 拥有自身的特性: 多拷贝数、高突变率、有丝分裂后随机分离和母系遗传^[12]。线粒体具有母系遗传规律, 因此线粒体疾病具有母系成员发病的特征^[13]。mtDNA 没有组蛋白, 而且修复系统不完善, 因此 mtDNA 在电子传递过程中产生的活性氧分子作用下突变率高。另外, 每个细胞都包含多个线粒体, 而每个线粒体又包含 10~100 个 mtDNA, 因此, 任何一个新的 mtDNA 突变的出现, 都会导致 mtDNA 的异质性(即突变型和野生型 mtDNA 同时存在于细胞中, 相反所有的线粒体的 DNA 都相同则称

为同质性), 在卵细胞形成早期的细胞分裂中, 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^[14]。细胞的表现型主要依赖于细胞内突变型和野生型 mtDNA 的相对比例, 而将能引起特定组织器官功能障碍的突变 mtDNA 的最少数量称阈值, 出现异常性状表型的阈值就是线粒体的阈值效应^[15]。

线粒体基因突变包括: 点突变、缺失、插入和核基因介导的突变以及拷贝数变异。mtDNA 突变主要影响线粒体的能量代谢, 导致 ATP 的合成减少, 活性氧分子合成增加, 从而出现一系列的线粒体疾病, 例如: 耳聋、神经病、肌病、心肌病、糖尿病、Alzheimer's 病(阿尔茨海默病)和 Parkinson's 病(帕金森氏病)等^[8,9]。异质性 mtDNA 突变多见于儿童, 临床症状一般较重, 例如线粒体肌病等; 同质性 mtDNA 突变可见于所有人, 临床症状一般较轻, 通常与迟发型的常见疾病相关^[16], 例如: Alzheimer's 病^[17]、Parkinson's 病^[18]和 2 型糖尿病等^[19]。mtDNA 突变的表型受到各种因素的影响, 例如: 核基因^[20]、线粒体单体型^[21]以及环境^[22]等, 因此, 线粒体疾病表型不一致。由于 mtDNA 突变具有上述特征, 再加上高血压也是遗传和环境多因素相互作用引起的常见的重大疾病, 因此对于高血压疾病的线粒体相关研究就显得更加重要。

2 mtDNA 突变与心血管疾病

心血管疾病是由单基因或者多基因与环境相互作用引起的。心血管疾病的发病机制目前仍不清楚。在遗传因素中, 在一些心血管疾病患者的家系中发现了母系遗传的特征, 提示 mtDNA 突变可能是心血管疾病发病的分子基础之一^[16]。目前已经发现多个与心血管疾病相关的 mtDNA 突变, 包括位于线粒体 rRNA 和 tRNA 编码区的: 12S rRNA A1555G 突变^[23], tRNA^{Leu(UUR)} A3260G 和 C3303T 突变^[24,25], tRNA^{Lys} A8348G 突变^[26], tRNA^{Ile} T4291C、A4295G、A4300G、A4317G、A4263G 和 A4269G 突变^[27-32], tRNA^{Gly} T9997C 突变^[33], tRNA^{His} G12192A 突变^[34], tRNA^{Met}

A4435G 和 T4454C 突变^[31, 35], tRNA^{Met}/tRNA^{Gln} (tRNA^{Met} 5'末端和 tRNA^{Gln} 之间)A4401G 突变^[36]; 以及位于线粒体蛋白质编码区和控制区的突变包括: *ND1* T3308C、C3310T 和 T3398C 突变^[37-39], *ND2* C5178A 突变^[40], *ATP8/6* T8528C 和 G8529A 突变^[41, 42], *Cytb* G15243A 突变^[43], D-loop 区 T16189C 突变^[44]。其中 rRNA 突变 1 个, 占 4.35%; tRNA 突变 14 个, 占 60.87%; 蛋白质编码区和控制区突变 8 个, 占 34.78%, 提示线粒体 tRNA 基因可能是心血管疾病相关的突变热点区域。

线粒体 tRNA 基因虽然只占线粒体基因组 DNA 的 10%, 但是在目前已经发现的与疾病相关的约 400 个 mtDNA 突变中, 约有 180 个突变位于线粒体 tRNA 上(MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database 2010, <http://www.mitomap.org>)。另外, 线粒体 tRNA 前体必须经过一系列酶的催化才能转变成成熟的线粒体 tRNA, 包括 RNase P(核糖核酸酶 P)对 5'末端进行加工, tRNase Z(3'核酸内切酶)对 3'末端进行加工, CCAse (CCA 酶)把 CCA 尾加到 3'核酸内切酶催化后的 3'末端, 然后在氨酰化 aaRS(tRNA

合成酶)的催化下在 CCA 尾加上氨基酸, 最后转变成成熟的线粒体 tRNA^[45]。因此, 线粒体 tRNA 基因上的突变可能影响这些酶对 tRNA 前体的加工、修饰和成熟线粒体 tRNA 的生成^[45], 进而影响蛋白质的合成, 而蛋白质编码区的产物都是呼吸链酶复合体的组成部分, 该区域发生突变会影响呼吸链酶复合体相关蛋白质的合成, 进而影响呼吸链的功能及 ATP 的合成, 最终导致线粒体功能的缺陷^[8, 9]。上述突变导致的线粒体功能缺陷则有可能参与心血管疾病的发生、发展。

3 mtDNA 突变与高血压

高血压是心血管疾病的最主要的危险因素。mtDNA 突变也是高血压发病的分子基础之一^[4-7]。目前发现的与高血压发病相关的线粒体突变分别为线粒体 tRNA^{Met} A4435G 突变^[35], tRNA^{Met}/tRNA^{Gln} A4401G 突变^[36], tRNA^{Ile}T4291C^[27]和 A4295G 突变^[28], tRNA^{Met} T4454C 突变^[31], tRNA^{Ile} A4263G 突变^[31] 和 *ND1* T3308C 突变^[37], 提示线粒体 tRNA 基因可能是高血压发病相关的突变热点区域。研究发现线粒体 tRNA^{Met}

表 1 心血管疾病相关的 mtDNA 突变

心血管疾病	线粒体基因	位点	碱基替换	同质性	异质性
MMC ^a	tRNA ^{Leu(UUR)}	3260	A→G	-	+
MMC		3303	C→T	+	+
高血压	tRNA ^{Ile}	4263	A→G	+	-
高血压		4291	T→C	+	-
高血压		4295	A→G	-	+
MICM ^b		4300	A→G	+	+
FICP ^c		4317	A→G	nd	nd
FICP		4269	A→G	-	+
高血压	tRNA ^{Met}	4435	A→G	+	-
高血压		4454	T→C	+	-
心肌病	tRNA ^{Lys}	8348	A→G	-	+
MHCM ^d	tRNA ^{Gly}	9997	T→C	nd	+
MICM	tRNA ^{His}	12192	G→A	+	-
高血压	tRNA ^{Met} /tRNA ^{Gln}	4401	A→G	+	-
心肌病	12S rRNA	1555	A→G	-	+
高血压	<i>ND1</i>	3308	T→C	-	+
HCM ^e		3310	C→T	+	+
HCM		3398	T→C	+	-
MI ^f	<i>ND2</i>	5178	C→A	+	-
心肌病	<i>ATP8/6</i>	8528	T→C	+	+
HCM		8529	G→A	+	-
HCM	<i>Cytb</i>	15243	G→A	-	+
心肌病	D-loop	16189	T→C	+	-

a: 产妇肌病和心肌病; b: 母系遗传的心肌病; c: 小儿心肌病合并线粒体脑疾病伴乳酸中毒卒中样发作相关的心肌病; d: 母系遗传肥厚性心脏病; e: 肥厚性心脏病; f: 心肌梗死; nd: 无数据; +: 是; -: 不是。

4435A 位点, $tRNA^{Met}/tRNA^{Gln}$ 4401A 位点, $tRNA^{Ile}$ 4291T、4295A 和 4263A 位点在进化上都高度保守 ([http://w3appli.u-strasbg.fr/mamit-trna/tables.asp?amino acid 19](http://w3appli.u-strasbg.fr/mamit-trna/tables.asp?amino%20acid%2019)), 相关功能研究显示线粒体 $tRNA^{Met}$ A4435G、A4401G、T4291C、A4295G、A4263G 和 T4454C 等突变可能改变了线粒体 $tRNA$ 的结构和功能, 导致线粒体 $tRNA$ 代谢水平、蛋白质翻译水平、呼吸链功能及氧耗率等出现不同程度下降, 这就提示这些突变可能参与了高血压的发生发展^[46,47]。下面对这 7 个高血压相关的 mtDNA 突变进行简要介绍。

3.1 线粒体 $tRNA^{Met}$ A4435G 突变与高血压

线粒体 $tRNA^{Met}$ 4435A 位点(图 1B)位于线粒体 $tRNA^{Met}$ 的第 37 位点, 与反密码子毗邻, 该位点非常保守^[48] ([http://w3appli.u-strasbg.fr/mamit-trna/tables.asp? amino acid 19](http://w3appli.u-strasbg.fr/mamit-trna/tables.asp?amino%20acid%2019)), 与其他位点相比第 37 位点更容易被修饰, 修饰后的该位点在反密码子识别的高保真度和维持 $tRNA$ 三级结构及生化功能的稳定性方面都起着非常重要的作用^[49]。例如: 在 *Escherichia coli* 中, $tRNA^{Lys}$ 的第 37 位点的修饰对 $tRNA^{Lys}$ 反密码区的稳定起着至关重要的作用^[50]; 第 37 位的修饰稳定了反密码子 3'端的堆叠效应, 使得反密码子更容易和密码子识别结合^[51]; 而在第 37 位发生的碱基 A 到 G 的替换则可造成 $tRNA$ 氨酰化作用降低 10 倍^[52]。通过对线粒体 $tRNA^{Met}$ A4435G 突变线粒体功能改

变的更深一步研究发现, 线粒体 $tRNA^{Met}$ A4435G 突变导致线粒体 $tRNA^{Met}$ 下降了约 40%, 由此而造成的线粒体蛋白翻译水平也下降了约 30%, 转录和翻译水平的下降影响了线粒体呼吸链的功能, 导致 ATP 合成减少, 活性氧分子产生增加^[35]。

3.2 线粒体 $tRNA^{Met}/tRNA^{Gln}$ A4401G 突变与高血压

线粒体 $tRNA^{Met}/tRNA^{Gln}$ 4401A 位点(图 1B)位于线粒体重链上 $tRNA^{Met}$ 基因的 5'末端和线粒体轻链上 $tRNA^{Gln}$ 基因之间的结合部分^[54,55]。通过对小鼠、牛和爪蟾以及其他 13 种哺乳动物(包括: 大猩猩, 黑猩猩, 种黑猩猩, 红毛猩猩, 苏门答腊猩猩, 白掌长臂猿, 猕猴, 地中海猕猴, 狒狒, 白额卷尾猴, 邦加眼镜猴, 蜂猴, 环尾狐猴)4401 位点种系发育学评估发现, 该位点在进化上高度保守(GenBank)。如图 1 所示: $tRNA^{Met}$ 5'末端的侧翼序列为 4401A/AGTAAG, 而 $tRNA^{Gln}$ 5'末端的侧翼序列为 4401T/TGAGAT^[53]。线粒体 $tRNA$ 的加工则是在 RNase P 和 tRNase Z 的催化作用下在 3'和 5'末端进行精确的切割后完成的^[56-58], 而 A4401G 突变可能影响了 RNase P 催化的 $tRNA^{Met}$ 和 $tRNA^{Gln}$ 5'末端的加工效率。通过对线粒体 $tRNA^{Met}/tRNA^{Gln}$ A4401G 突变线粒体功能改变的更深一步研究发现, 线粒体 $tRNA^{Met}/tRNA^{Gln}$ A4401G 突变导致 $tRNA^{Met}$ 和 $tRNA^{Gln}$ 均下降了约 30%, 蛋白质翻译水平下降约 26%, 位于呼吸链中的泛醌氧化

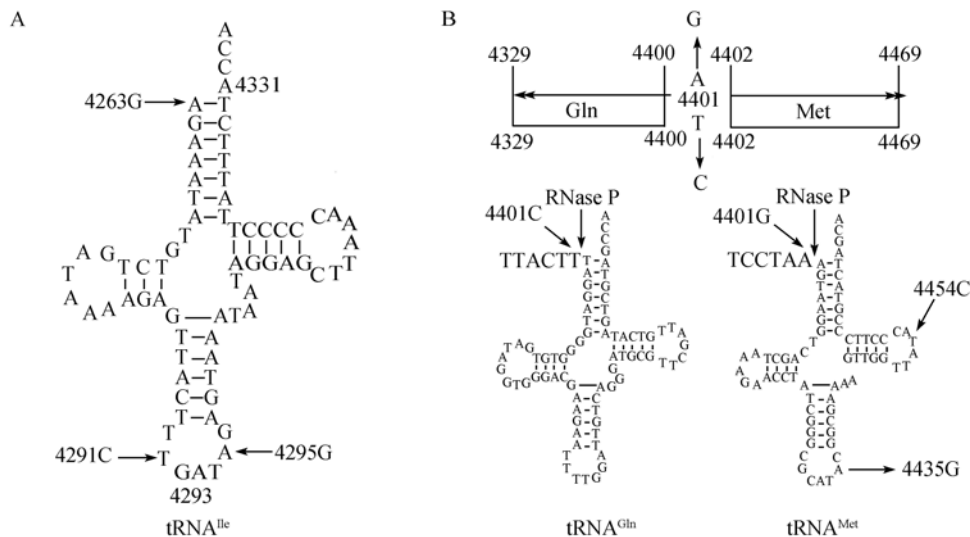


图 1 高血压相关线粒体 $tRNA$ 突变示意图

A: 箭头分别代表 A4263G、T4291C 和 A4295G 突变在线粒体 $tRNA^{Ile}$ 上的位置; B: 箭头分别代表 A4435G 和 T4454C 突变在线粒体 $tRNA^{Met}$ 上的位置以及 A4401G 突变在线粒体 $tRNA^{Met}$ 和 $tRNA^{Gln}$ 之间的位置。线粒体 $tRNA$ 结构图摘自 Florentz 等^[53]。

还原酶(复合体)、辅酶 Q 细胞色素 C 还原酶(复合体)、细胞色素氧化酶(复合体)^[59]的活性分别下降约 78%、78%和 80%^[36]。

表 2 线粒体 tRNA^{Met} A4435G 突变和线粒体 tRNA^{Met}/tRNA^{Gln} A4401G 突变功能改变比较

mtDNA 突变	tRNA 代谢水平	蛋白翻译水平	呼吸功能
tRNA ^{Met} /tRNA ^{Gln} A4401G	↓~30%	↓~26%	↓~22%
tRNA ^{Met} A4435G	↓~40%	↓~30%	

注: ↓ 表示下降。

3.3 线粒体 tRNA^{Ile} T4291C 和 A4295G 突变与高血压

线粒体 tRNA^{Ile} 4291T 位点(图 1A)位于线粒体 tRNA^{Ile} 的第 33 位点, 与反密码子 3'端毗邻, 该位点在进化上也非常保守(<http://w3appli.u-strasbg.fr/mamit-trna/tables.asp?amino acid 19>)。线粒体 tRNA^{Ile} 第 33 位点的 U 碱基可以和反密码子的第 3 个碱基形成氢键^[60], 形成反密码子环, 从而使得反密码子更容易和核糖体上的同源 mRNA 的密码子识别^[61]。线粒体 tRNA^{Ile} T4291C 突变使得该位点的 U 碱基被 C 碱基替换, 线粒体 tRNA^{Ile} 第 33 位点和反密码子第 3 位之间的氢键被破坏, 导致反密码子环形成障碍, 最终影响密码子的识别。线粒体 tRNA^{Ile} 4295A 位点(图 1A)位于线粒体 tRNA^{Ile} 的第 37 位点, 与反密码子 5'端毗邻, 该位点在进化上非常保守(<http://w3appli.u-strasbg.fr/mamit-trna/tables.asp?amino acid 19>), 类似线粒体 tRNA^{Met} 第 37 位的 4435 位点, 在反密码子识别的高保真度和维持 tRNA 三级结构以及生化功能的稳定性上同样起着非常重要的作用^[49-52]。

3.4 线粒体 tRNA^{Ile} A4263G 和 T4454C 突变与高血压

线粒体 tRNA^{Ile} 4263A 位点(图 1A)位于线粒体 tRNA^{Ile} 5'起始端, 该位点的突变可能影响线粒体 tRNA^{Ile} 转录及 RNase P 5'端的加工^[56,57]。线粒体 tRNA^{Met} 4454T 位点位于 tRNA^{Met} T 环上, 作用可能类似于已经报道的 tRNA^{Ile} T 环上的 A4317G 突变, 影响线粒体 tRNA tRNase Z 3'端的加工功能^[56,57,62]。功能研究显示线粒体 tRNA^{Met} T4454C 突变和线粒体 tRNA^{Ile} A4263G 突变均导致线粒体氧耗率下降。

3.5 其他 mtDNA 突变与高血压

线粒体 *ND1* T3308C 突变使得 *ND1* 翻译起始氨

基酸蛋氨酸被苏氨酸取代^[10], 导致 *ND1* mRNA 的不稳定, 第 3 位的蛋氨酸可能代替了起始的蛋氨酸成为 *ND1* 合成的起点, 最终合成的 *ND1* 缺少两个氨基酸。除此之外, 由于线粒体 *ND1* 3308 位点与 tRNA^{Leu(UUR)} 3'末端相邻, 对 tRNA^{Leu(UUR)} 前体的合成可能也有影响^[55]。功能研究显示线粒体 *ND1* T3308C 突变导致 *ND1* mRNA 和 tRNA^{Leu(UUR)} 水平都出现下降, 而功能的缺陷可能最终影响了 *ND1* mRNA 的稳定性和 tRNA^{Leu(UUR)} 前体的合成^[63]。

4 结 语

综上所述, 线粒体 tRNA^{Met} A4435G 突变、tRNA^{Met}/tRNA^{Gln} A4401G 突变、tRNA^{Ile} T4291C 和 A4295G 突变、tRNA^{Met} T4454C 突变、tRNA^{Ile} A4263G 突变以及 *ND1* T3308C 等突变通过对 tRNA 转录修饰及其蛋白翻译等功能(如 tRNA 代谢水平、蛋白质翻译水平、呼吸链功能及氧耗率等)的影响而在高血压的发生、发展中发挥作用^[28, 29, 31, 35-37]。然而这些 mtDNA 突变相关的高血压分子致病机制仍不清楚, 尚需进一步研究加以揭示。高血压相关的线粒体功能缺陷的深入研究也将进一步诠释母系遗传高血压的分子致病机制, 为高血压的预防、控制和治疗提供依据。

参考文献(References):

- [1] Gu DF, Reynolds K, Wu XG, Chen J, Duan XF, Muntner P, Huang GY, Reynolds RF, Su SY, Whelton PK, He J. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China. *Hypertension*, 2002, 40(6): 920-927.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2005 年修订版). 高血压杂志, 2005, 134(增刊): 2-41.
- [3] Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertension*, 2003, 21(11): 432.
- [4] Brandão AP, Brandão AA, Araújo EM, Oliveira RC. Familial aggregation of arterial blood pressure and possible genetic influence. *Hypertension*, 1992, 19(Suppl.2): II214-II217.
- [5] Watson B Jr, Khan MA, Desmond RA, Bergman S. Mitochondrial DNA mutations in black Americans with hypertension-associated end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(3): 529-536.
- [6] Hirano M, Davidson M, DiMauro S. Mitochondria and the

- heart. *Curr Opin Cardiol*, 2001, 16(3): 201–210.
- [7] Schwartz F, Duka A, Sun FZ, Cui J, Manolis A, Gavras H. Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals. *Am J Hypertens*, 2004, 17(7): 629–635.
- [8] Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science*, 1999, 283(5407): 1482–1488.
- [9] Schon EA, Bonilla E, DiMauro S. Mitochondrial DNA mutations and pathogenesis. *J Bioenerg Biomembr*, 1997, 29(2): 131–149.
- [10] Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJH, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*, 1981, 290(5806): 457–465.
- [11] Attardi G, Schatz G. Biogenesis of mitochondria. *Annu Rev Cell Biol*, 1988, 4: 289–333.
- [12] Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Annu Rev Biochem*, 1992, 61(1): 1175–1212.
- [13] Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980, 77(11): 6715–6719.
- [14] Jenuth JP, Peterson AC, Fu K, Shoubridge EA. Random genetic drift in the female germline explains the rapid segregation of mammalian mitochondrial DNA. *Nat Genet*, 1996, 14(2): 146–151.
- [15] 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. *生命科学*, 2008, 20(4): 496–505.
- [16] Wallace DC. Mitochondrial defects in cardiomyopathy and neuromuscular disease. *Am Heart J*, 2000, 139(2–3): S70–S85.
- [17] Hutchin T, Cortopassi G. A mitochondrial DNA clone is associated with increased risk for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(15): 6892–6895.
- [18] Mayr-Wohlfarth U, Rödel G, Henneberg A. Mitochondrial tRNA(Gln) and tRNA(Thr) gene variants in Parkinson's disease. *Eur J Med Res*, 1997, 2(3): 111–113.
- [19] Perucca-Lostanlen D, Narbonne H, Hernandez JB, Staccini P, Saunieres A, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B, Desnuelle C. Mitochondrial DNA variations in patients with maternally inherited diabetes and deafness syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 277(3): 771–775.
- [20] Li XM, Li RH, Lin XH, Guan MX. Isolation and characterization of the putative nuclear modifier gene MTO1 involved in the pathogenesis of deafness-associated mitochondrial 12 S rRNA A1555G mutation. *J Biol Chem*, 2002, 277(30): 27256–27264.
- [21] Brown MD, Starikovskaya E, Derbeneva O, Hosseini S, Allen JC, Mikhailovskaya IE, Sukernik RI, Wallace DC. The role of mtDNA background in disease expression: a new primary LHON mutation associated with Western Eurasian haplogroup J. *Hum Genet*, 2002, 110(2): 130–138.
- [22] Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu XD, Öztas S, Qiu WQ, Arnos KS, Cortopassi GA, Jaber L, Rotter JI, Shohat M, Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet*, 1993, 4(3): 289–294.
- [23] Santorelli FM, Tanji K, Manta P, Casali C, Krishna S, Hays AP, Mancini DM, DiMauro S, Hirano M. Maternally inherited cardiomyopathy: an atypical presentation of the mtDNA 12S rRNA gene A1555G mutation. *Am J Hum Genet*, 1999, 64(1): 295–300.
- [24] Zeviani M, Gellera C, Antozzi C, Rimoldi M, Morandi L, Villani F, Tiranti V, DiDonato S. Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy: association with mutation in mitochondrial DNA tRNA^{Leu(UUR)}. *Lancet*, 1991, 338(8760): 143–147.
- [25] Silvestri G, Santorelli FM, Shanske S, Whitley CB, Schimmenti LA, Smith SA, DiMauro S. A new mtDNA mutation in the tRNA^{Leu(UUR)} gene associated with maternally inherited cardiomyopathy. *Hum Mutat*, 1994, 3(1): 37–43.
- [26] Terasaki F, Tanaka M, Kawamura K, Kanzaki Y, Okabe M, Hayashi T, Shimomura H, Ito T, Suwa M, Gong JS, Zhang J, Kitaura Y. A case of cardiomyopathy showing progression from the hypertrophic to the dilated form: association of Mt8348A→G mutation in the mitochondrial tRNA^{Lys} gene with severe ultrastructural alterations of mitochondria in cardiomyocytes. *Jpn Circ J*, 2001, 65(7): 691–694.
- [27] 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.
- [28] Merante F, Myint T, Tein I, Benson L, Robinson BH. An additional mitochondrial tRNA^{Ile} point mutation (A-to-G at nucleotide 4295) causing hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mutat*, 1996, 8(3): 216–222.
- [29] Casali C, Santorelli FM, D'Amati G, Bernucci P, DeBiase L, DiMauro S. A novel mtDNA point mutation in maternally inherited cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 213(2): 588–593.
- [30] Tanaka M, Ino H, Ohno K, Hattori K, Sato W, Ozawa T, Tanaka T, Itoyama S. Mitochondrial mutation in fatal infantile cardiomyopathy. *Lancet*, 1990, 336(8728): 1452.
- [31] Zhu HY, Wang SW, Liu L, Chen R, Wang L, Gong XL, Zhang ML. Genetic variants in mitochondrial tRNA genes

- are associated with essential hypertension in a Chinese Han population. *Clin Chim Acta*, 2009, 410(1–2): 64–69.
- [32] Taniike M, Fukushima H, Yanagihara I, Tsukamoto H, Tanaka J, Fujimura H, Nagai T, Sano T, Yamaoka K, Inui K, Okada S. Mitochondrial tRNA^{Ile} mutation in fatal cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 186(1): 47–53.
- [33] Merante F, Tein I, Benson L, Robinson BH. Maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy due to a novel T-to-C transition at nucleotide 9997 in the mitochondrial tRNA(glycine) gene. *Am J Hum Genet*, 1994, 55(3): 437–446.
- [34] Shin WS, Tanaka M, Suzuki J, Hemmi C, Toyo-Oka T. A novel homoplasmic mutation in mtDNA with a single evolutionary origin as a risk factor for cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*, 2000, 67(6): 1617–1620.
- [35] Liu YQ, Li RH, Li ZB, Wang XJ, Yang L, Wang SW, Guan MX. Mitochondrial transfer RNA^{Met} 4435A>G mutation is associated with maternally inherited hypertension in a Chinese pedigree. *Hypertension*, 2009, 53(6): 1083–1090.
- [36] Li RH, Liu YQ, Li ZB, Yang L, Wang SW, Guan MX. 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.
- [37] Opdal SH, Vege ÅS, Egeland T, Musse MA, Rognum TO. Possible role of mtDNA mutations in sudden infant death. *Pediatr Neurol*, 2002, 27(1): 23–29.
- [38] Hattori Y, Nakajima K, Eizawa T, Ehara T, Koyama M, Hirai T, Fukuda Y, Kinoshita M. Heteroplasmic mitochondrial DNA 3310 mutation in NADH dehydrogenase subunit 1 associated with type 2 diabetes, hypertrophic cardiomyopathy, and mental retardation in a single patient. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 952–953.
- [39] Jaksch M, Hofmann S, Kaufhold P, Obermaier-Kusser B, Zierz S, Gerbitz KD. A novel combination of mitochondrial tRNA and ND1 gene mutations in a syndrome with MELAS, cardiomyopathy, and diabetes mellitus. *Hum Mutat*, 1996, 7(4): 358–360.
- [40] Takagi K, Yamada Y, Gong JS, Sone T, Yokota M, Tanaka M. Association of a 5178C→A(Leu237Met) polymorphism in the mitochondrial DNA with a low prevalence of myocardial infarction in Japanese individuals. *Atherosclerosis*, 2004, 175(2): 281–286.
- [41] Ware SM, El-Hassan N, Kahler SG, Zhang Q, Ma YW, Miller E, Wong B, Spicer RL, Craigen WJ, Kozel BA, Grange DK, Wong LJ. Infantile cardiomyopathy caused by a mutation in the overlapping region of mitochondrial ATPase 6 and 8 genes. *J Med Genet*, 2009, 46(5): 308–314.
- [42] Jonckheere AI, Hogeveen M, Nijtmans LG, van den Brand MA, Janssen AJ, Diepstra JH, van den Brandt FC, van den Heuvel LP, Hol FA, Hofste TG, Kapusta L, Dillmann U, Shamdeen MG, Smeitink JA, Rodenburg RJ. A novel mitochondrial ATP8 gene mutation in a patient with apical hypertrophic cardiomyopathy and neuropathy. *J Med Genet*, 2008, 45(3): 129–133.
- [43] Valnot I, Kassis J, Chretien D, de Lonlay P, Parfait B, Munnich A, Kachaner J, Rustin P, Rötig A. A mitochondrial cytochrome *b* mutation but no mutations of nuclearly encoded subunits in ubiquinol cytochrome *c* reductase (complex III) deficiency. *Hum Genet*, 1999, 104(6): 460–466.
- [44] Khogali SS, Mayosi BM, Beattie JM, McKenna WJ, Watkins H, Poulton J. A common mitochondrial DNA variant associated with susceptibility to dilated cardiomyopathy in two different populations. *Lancet*, 2001, 357(9264): 1265–1267.
- [45] Levinger L, Mörl M, Florentz C. Mitochondrial tRNA 3' end metabolism and human disease. *Nucl Acids Res*, 2004, 32(18): 5430–5441.
- [46] 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): 412–4129.
- [47] 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.
- [48] Sprinzl M, Horn C, Brown M, Ioudovitch A, Steinberg S. Compilation of tRNA sequences and sequences of tRNA genes. *Nucl Acids Res*, 1998, 26(1): 148–153.
- [49] Björk GR. Biosynthesis and function of modified nucleotides. In: Söll D, RajBhandary UL, eds. tRNA: Structure, Biosynthesis and Function. Washington, DC: ASM Press, 1995: 165–206.
- [50] Sundaram M, Durant PC, Davis DR. Hypermodified nucleosides in the anticodon of tRNA(Lys) stabilize a canonical U–turn structure. *Biochemistry*, 2000, 39(41): 12575–12584.
- [51] Li JN, Esberg B, Curran JF, Björk GR. Three modified nucleosides present in the anticodon stem and loop influence the *in vivo* aa-tRNA selection in a tRNA-dependent manner. *J Mol Biol*, 1997, 271(2): 209–221.
- [52] Yarus M, Cline SW, Wier P, Breeden L, Thompson RC. Actions of the anticodon arm in translation on the pheno-

- types of RNA mutants. *J Mol Biol*, 1986, 192(2): 235–255.
- [53] Florentz C, Sohm B, Tryoen-Tóth P, Pütz J, Sissler M. Human mitochondrial tRNAs in health and disease. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60(7): 1356–1375.
- [54] Ojala D, Montoya J, Attardi G. tRNA punctuation model of RNA processing in human mitochondria. *Nature*, 1981, 290(5806): 470–474.
- [55] Guan MX, Enriquez JA, Fischel-Ghodsian N, Puranam RS, Lin CP, Maw MA, Attardi G. The deafness-associated mitochondrial DNA mutation at position 7445, which affects tRNA^{Ser(UCN)} precursor processing, has long-range effects on NADH dehydrogenase ND6 subunit gene expression. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(10): 5868–5879.
- [56] 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^{Ile} gene in a large Han Chinese family. *Circ Res*, 2011, 108(7): 862–870.
- [57] Holzmann J, Frank P, Löffler E, Bennett KL, Gerner C, Rossmanith W. RNase P without RNA: identification and functional reconstitution of the human mitochondrial tRNA processing enzyme. *Cell*, 2008, 135(3): 462–474.
- [58] Levinger L, Jacobs O, James M. *In vitro* 3'-end endonucleolytic processing defect in a human mitochondrial tRNA^{Ser(UCN)} precursor with the U7445C substitution, which causes non-syndromic deafness. *Nucl Acids Res*, 2001, 29(21): 4334–4340.
- [59] Hofhaus G, Shakeley RM, Attardi G. Use of polarography to detect respiration defects in cell cultures. *Methods Enzymol*, 1996, 264: 476–483.
- [60] Quigley GJ, Rich A. Structural domains of transfer RNA molecules. *Science*, 1976, 194(4267): 796–806.
- [61] Kim SH, Quigley GJ, Suddath FL, McPherson A, Sneden D, Kim JJ, Weinzierl J, Rich A. Three-dimensional structure of yeast phenylalanine transfer RNA: folding of the polynucleotide chain. *Science*, 1973, 179(70): 285–288.
- [62] Tomari Y, Hino N, Nagaike T, Suzuki T, Ueda T. Decreased CCA-addition in human mitochondrial tRNAs bearing a pathogenic A4317G or A10044G mutation. *J Biol Chem*, 2003, 278(19): 16828–16833.
- [63] Li XM, Fischel-Ghodsian N, Schwartz F, Yan QF, Friedman RA, Guan MX. Biochemical characterization of the mitochondrial tRNA^{Ser(UCN)} T7511C mutation associated with nonsyndromic deafness. *Nucl Acids Res*, 2004, 32(3): 867–877.

• 综合信息 •

“2011 中国遗传学会大会”在乌鲁木齐召开

“2011 中国遗传学会大会”于 2011 年 8 月 9 日-12 日在新疆乌鲁木齐成功举行。该会议由中国遗传学会、新疆维吾尔自治区科协、新疆大学主办，新疆大学生命科学与技术学院、新疆维吾尔自治区遗传学会承办，新疆医科大学协办。大会得到了广大会员和国内同行的积极响应，参会代表 500 余人，共收到交流论文摘要 340 余篇，出版了《中国的遗传学研究》论文集。

大会开幕式由中国遗传学会副理事长兼秘书长薛勇彪主持，中国科协副主席沈岩代表中国科协祝贺大会召开，中国遗传学会副理事长张启发致辞，新疆大学党委书记李中耀和新疆医科大学校长哈木拉提·吾普尔分别讲话表示欢迎。

本次大会邀请了中国科协副主席沈岩等专家参加，杨焕明、贺林、张亚平、邓子新、薛勇彪、张大兵、韩斌和李定国教授做了精彩的大会报告。此外，大会进行了 80 余个分组报告，涵盖了植物遗传学、人类和医学遗传学、动物遗传学、发育遗传学、微生物遗传学、表观遗传学等相关学科领域。

大会闭幕式由中国遗传学会副秘书长王明荣主持，中国遗传学会副秘书长王兴智做了大会总结。闭幕式上，中国遗传学会副秘书长傅松滨和安锡培为第十三届“李汝祺优秀动物遗传学论文奖”获奖者陈浩然和任军颁发了获奖证书，并为学会奖项热心募捐的老师王兴智和戴灼华颁发了荣誉证书，希望学会的奖项能够更好地为鼓励科技工作者服务。

大会期间还召开了八届五次常务理事会和八届二次《遗传》编委会议。

本次大会内容丰富，学术水平高，气氛活跃，精彩纷呈，获得了参会代表的一致好评。大家一致认为通过本次学习和交流，将对我国遗传学学科的发展和建设起到积极的促进作用。