

## • 综述 •

## mtDNA 的遗传学特征与心血管疾病

赵建业综述 顾翔审核

**【摘要】** 线粒体基因组(mitochondrial DNA, mtDNA)是细胞能量生成的场所。分析显示 mtDNA 突变通过影响线粒体的氧化应激、能量代谢等方面而参与各种心血管疾病的发生、发展。通过对 mtDNA 的进一步研究有助于为心血管疾病寻找病因和有效的治疗提供新思路 and 理论基础。文章简述 mtDNA 的遗传学特征以及 mtDNA 突变与心血管疾病(如高血压病、冠心病、心肌病、心律失常等)的关系。

**【关键词】** 线粒体基因; mtDNA 的遗传学特征; 心血管疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.06.006

人类线粒体基因(mtDNA)是细胞内唯一存在于细胞核外的遗传物质,参与了转录、编码 2 个 rRNA、22 个 tRNA 及线粒体呼吸链中的 13 种蛋白多肽亚单位,在线粒体氧化磷酸化及 ATP 的产生中起着重要的作用。Nass 等<sup>[1]</sup>首先发现 mtDNA;Anderson 等<sup>[2]</sup>首次测定了人类 mtDNA 全长核苷酸序列(剑桥序列);Holt 和 Wallace 分别在线粒体脑肌病(mitochondrial myopathy)和 Leber 氏遗传性神经病(LHON)患者的细胞中发现 mtDNA 的突变。至今,人类已经发现了超过 250 种疾病与 mtDNA 密切相关<sup>[3]</sup>。大量研究证明,线粒体涉及人类生长、发育、代谢、衰老、疾病、死亡、及生物进化等方面。

### 1 线粒体基因的遗传学特征

人的 mtDNA 由 16 569bp 组成,系双链超螺旋闭合环状分子,其中外环为重链(H 链),内环为轻链(L 链),两条链均具有编码功能,与 mtDNA 复制和转录有关的 D 环区无编码基因。目前研究发现,mtDNA 是独立于细胞核染色体外的基因组,具有自我复制、转录和编码功能,拥有自己一套遗传控制系统。线粒体参与氧化磷酸化(OXPHOS)复合物体系中的 13 种多肽链亚单位,这 13 种亚单位与核基因(nDNA)编码的其他亚单位一起共同组成呼吸链。正常的线粒体功能依赖于 nDNA 和 mtDNA 的共同作用,任一基因组的突变都可能引起线粒体疾病的发生。

#### 1.1 mtDNA 的高突变率

mtDNA 编码基因排列紧凑、无间隔区、基因重

叠率高、缺乏有效的修复系统以及组蛋白的保护,导致其容易受到活性氧等自由基的损害,因此任何突变都可能影响到基因组的重要功能区域,而且 mtDNA 对突变的固定比 nDNA 快 10~17 倍<sup>[4]</sup>,因此,mtDNA 编码基因的有害突变频率比 nDNA 编码基因的有害突变率高的多,体细胞的 mtDNA 新生突变会随年龄的增加而逐渐积累。

#### 1.2 mtDNA 的母系遗传与瓶颈效应

Giles 等<sup>[5]</sup>和 Li 等<sup>[6]</sup>分别通过对欧洲和亚洲家系 mtDNA 疾病进行单核苷酸多态性分析,发现 mtDNA 严格按照母系遗传方式进行传递。由于卵母细胞拥有上百万拷贝的 mtDNA,而精子细胞仅存在数百个,受精卵细胞中来源于精子的 mtDNA 几乎对表型不起作用,因此母系基因型优先遗传,突变会沿母系连续积累<sup>[7]</sup>。一个受精卵母细胞通过精子传输唯一的核 DNA,任何父系的 mtDNA 穿透卵母细胞时其活动性减弱。这一现象解释为母系 mtDNA 的遗传瓶颈理论:一个卵母细胞内大约含有  $10^5$  个 mtDNA,但只有 2~200 个可以传给子代,该部分 mtDNA 复制、扩增,构成子代的 mtDNA,这称为瓶颈效应。通过研究发现,瓶颈效应是由于卵细胞经历了多次分裂使得最终分配到每个卵子的 mtDNA 的有效数量减少所致<sup>[8]</sup>。

#### 1.3 mtDNA 的随机分离与阈值效应

mtDNA 发生突变时会导致细胞内同时存在野生型及突变型 mtDNA,此现象称为异质性。所有的 mtDNA 均是突变型或者野生型,称为纯质状态<sup>[9]</sup>。mtDNA 突变时,异质型细胞在有丝分裂和减少分裂过程中,野生型和突变型的 mtDNA 随机

作者单位:225001 扬州,江苏省苏北人民医院心血管内科

通信作者:顾翔,Email:sbyygg@medmail.com.cn

分配到子代细胞中去,这样经历多次分裂后可以产生野生型、突变同质型和突变异质型细胞,这种现象称为随机分离。突变体的 mtDNA 的比例需达到某种程度才足以引起组织或器官的功能异常,称为阈值效应。通常情况下,高度依赖氧化磷酸化进行代谢的组织器官(如脑、心肌等),其突变 mtDNA 的致病阈值比可以依靠无氧酵解维持代谢的组织器官更低,趋于在较低的突变负荷下即表现出功能异常的相关症状<sup>[10]</sup>。

## 2 mtDNA 与心血管疾病

### 2.1 mtDNA 突变与原发性高血压

原发性高血压是多种环境与遗传因素共同作用的结果,遗传因素作用占发病的 30~50%。目前高血压病的基因研究明确了某些单基因遗传性高血压,如原发性醛固酮增多症、盐皮质激素增多症等,对引起原发性高血压的遗传基因突变机制仍不明确。作为核外唯一的遗传物质,mtDNA 的突变与高血压的关系引起很多关注。最近的 Framingham 心脏研究对 6421 名参与者(来自 1593 个家系)的收缩压和 4409 名参与者的舒张压进行遗传学分析,其中单纯收缩性高血压占 42%,单纯舒张性高血压占 34%,遗传分析结果显示母系遗传作用对收缩压的影响占 5%左右,对舒张压占 4%<sup>[11]</sup>。Shoji 等<sup>[12]</sup>曾对日本正常的高血压 D 环区基因的多态性进行了分析,发现高血压组单核苷酸的数目明显高于正常血压组( $P < 0.01$ ),且 C16223 基因型在高血压组更常见,认为 mtDNA 的突变是高血压病的遗传易患因素。Li 等<sup>[13]</sup>报道了一个四代人的中国家系,分析发现 4401A→G 突变参与了原发性高血压的发生、发展。

mtDNA 突变在高血压发病中的作用机制尚不清楚,推测可能与线粒体能量合成障碍<sup>[14]</sup>、线粒体活性氧簇<sup>[15]</sup>、线粒体诱导凋亡等因素有关<sup>[16]</sup>。在 mtDNA 突变时,线粒体活性氧簇增加,电压依赖阴离子通道(VDAC)与 Bcl 家族蛋白中的 Bcl-2 抗凋亡蛋白结合导致细胞增殖,血管发生重构<sup>[17]</sup>,最终导致了原发性高血压的发生。

### 2.2 mtDNA 突变与心肌病

有报道指出,与 mtDNA 突变有关的心肌病是一组独立的临床疾病,常常因为心脏受损而预后极差。

通过对肥厚型心肌病患者的家系研究,发现 mtDNA 编码的 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 基因 np3243A→G 的

突变会引起母系遗传性线粒体肥厚型心肌病,该点位于反密码子环柄上,多呈异质性状态,突变 mtDNA 所占的比例与线粒体呼吸链中 OXPHOS 复合体缺陷的严重程度成正比,因此认为,mtDNA 突变对心肌病的发生及心脏功能受损的发展起着至关重要的作用<sup>[18]</sup>。Van Hove 等<sup>[19]</sup>报道了婴幼儿严重的心肌病与 mtDNA 的突变之间的关系。通过对患病儿童的肌肉活检、呼吸链的酶测定以及聚丙烯酰胺凝胶电泳显示,氧化呼吸链复合物 I 和 IV 的缺陷与 mtDNA 的 T14709C 突变关系密切。有研究显示扩张型心肌病与 mtDNA 存在密切关系,mtDNA m.4322dupC 突变通过影响线粒体氧化呼吸链的复合物 III 影响心肌,最终导致严重的扩张型心肌病<sup>[20]</sup>。

### 2.3 mtDNA 突变与冠心病

在冠脉狭窄、心肌细胞缺血和反复出现低氧血症时,心肌细胞的 mtDNA 可出现不可逆的损害,产生永久性心肌细胞氧化功能障碍。目前研究表明,获得性 mtDNA 突变在冠心病发病的病理生理过程中起着非常重要的作用。

Kofler 等<sup>[21]</sup>对 487 例冠脉造影确诊为冠心病的欧洲高加索人进行分组研究,发现冠心病与 mtDNA 突变存在相关性。Abu-Amero 等<sup>[22]</sup>对 669 例血管造影确诊为冠心病的患者与 258 例对照者进行对比发现,冠心病以及心肌梗死患者 mtDNA 的 16189T→C 突变比例与对照组有明显差异,而且 mtDNA 的变异率在小于 50 岁的人群中对比更加明显。因此,我们认为,mtDNA 突变可以通过诱导自由基异常造成 mtDNA 的氧化损伤,而且这种损伤常常为不可逆转,年龄越轻的冠心病患者受这种损伤的影响越大。由此可以肯定,在冠心病以及急性心肌梗死的患者中,mtDNA 的损伤是不可避免的。

### 2.4 mtDNA 突变与心力衰竭

与心力衰竭关系密切的活性氧簇,通过引起 mtDNA 突变、mtDNA 转录异常以及蛋白合成和功能下降来损伤心肌细胞的结构和功能。Tsutsui 等<sup>[23]</sup>发现,过氧化物酶基因 3 的超表达、线粒体抗氧化剂以及线粒体转录因子 A 均能导致心力衰竭时细胞线粒体拷贝数的下降,不仅提示活性氧簇在 mtDNA 突变导致的心力衰竭中的重要作用,而且为治疗心力衰竭提供了新的思路。线粒体功能障碍在心力衰竭的发生、发展中扮演着重要的角色。由于过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子

1 $\alpha$ (PGC 1  $\alpha$ )在线粒体能量合成中具有重要作用, Karamanlidis 等<sup>[24]</sup>对 23 例心力衰竭患者的心脏组织和 mtDNA 进行研究发现,心力衰竭患者的 mtDNA 突变影响了 PGC 1  $\alpha$  的表达,他们认为, mtDNA 突变是导致心力衰竭的独立危险因素。此外,该研究还发现,心力衰竭患者的 mtDNA 突变率较对照组具有明显差异,而且心力衰竭患者的氧化磷酸化损伤较对照组增加 50%。

## 2.5 mtDNA 突变与心律失常

心律失常是临床上常见的心血管疾病,大量研究表明,老年人心律失常的发生率为 44.48%。其中 QT 延长综合征易演变为多形性室性心动过速或心室颤动,导致突然死亡。有研究表明,除了环境因素之外,mtDNA 突变可能参与了 QT 延长综合征患者的晕厥甚至猝死。Khatami 等<sup>[25]</sup>对 39 例 QT 延长综合征患者进行 mtDNA 突变研究,发现这些患者的 mtDNA 突变率明显高于对照组,而且有过晕厥病史患者的 mtDNA 突变率与无晕厥病史患者的 mtDNA 突变率也呈现明显差异。心房颤动是最常见的心律失常类型, Lin 等<sup>[26]</sup>通过对 mtDNA4977 碱基位点进行基因分析发现,此位点缺失频率较对照组高 2 倍多,结果表明 mtDNA 缺失和氧化应激损伤均显著增加心房颤动的发生率。

## 3 前景及展望

大量研究表明,除了以上所述的一些与 mtDNA 有关疾病外,还有很多其他的心血管疾病与 mtDNA 突变密切相关,例如心脏传导阻滞、心肌炎、猝死等等,这些研究都为阐明心血管疾病的发病机制提供了理论依据和实验依据。然而目前的研究仅仅限于在一些心血管疾病中发现一些 mtDNA 突变,但是突变基因怎么改变其编码蛋白质的结构和功能,mtDNA 指导合成的蛋白质怎么通过影响了线粒体的氧化应激、能量代谢而导致的疾病的发生、发展,仍有待进一步研究、阐明。

## 参 考 文 献

- [1] Nass MMK, Nass S. Fibrous structures within the matrix of developing chick embryo mitochondria[J]. Exp Cell Res, 2000, 255(1):1-3.
- [2] Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome[J]. Nature, 1981, 290 (5806):457-465.
- [3] Tuppen HA, Blakely EL, Turnbull DM, et al. Mitochondrial DNA mutations and human disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1797(2):113-128.
- [4] de Souza-Pinto NC, Mason PA, Hashiguchi K, et al. Novel DNA mismatch-repair activity involving YB-1 in human mitochondria[J]. DNA Repair, 2009, 8(4):704-719.
- [5] Giles RE, Blance H, Cann HM, et al. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1980, 77(11):6715-6719.
- [6] Li Z, Liu Y, Yang L, et al. Maternally inherited hypertension is associated with the mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup> A4295G mutation in a China family [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 367(4):906-911.
- [7] Poulton J, Turnbull DM. 74th ENMC international workshop: mitochondrial diseases 19-20 november 1999, Naarden, the netherlands. [J]. Neuromuscular Disord, 2001, 10 (6): 460-462.
- [8] Cree LM, Samuels DC, de Sousa Lopes SC, et al. A reduction of mitochondrial DNA molecules during embryogenesis explains the rapid segregation of genotypes[J]. Nat Genet, 2008, 40(2):249-254.
- [9] DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases[J]. N Engl J Med, 2003, 348(26):2656-2668.
- [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] 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.
- [12] Shoji M, Tsutaya S, Kasai T, et al. Implication of single nucleotide polymorphisms in association study: mitochondrial variations as another genetic markers for hypertension[J]. Rinsho Byori, 2002, 50(5):497-501.
- [13] Li R, Liu Y, Li Z, et al. 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[J]. Hypertension, 2009, 54(2):329-337.
- [14] Lee HC, Wei YH. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation and apoptosis in aging[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2007, 232(5):592-606.
- [15] Ide T, Sunagawa K. ROS and disorder of mitochondrial DNA [J]. Nippon Rinsho, 2007, 65(Suppl 4):238-242.
- [16] Eisenberg T, Buttner S, Kroemer G, et al. The mitochondrial pathway in yeast apoptosis [J]. Apoptosis, 2007, 12 (5): 1011-1023.
- [17] Gurbanov E, Shiliang X. The key role of apoptosis in the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 30(3):499-507.
- [18] Hsu PC, Chu CS, Lin TH, et al. Adult-onset hypertrophic cardiomyopathy manifested as initial major presentation of mitochondrial disease with A-to-G 3243 tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) point mutation[J]. Int J Cardiol, 2008, 129(3):441-443.

(下转第 356 页)

- and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2): 129-139.
- [16] Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9626): 1753-1760.
- [17] Wajchenberg BL.  $\beta$ -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment [J]. *Endocrine Rev*, 2007, 28(2): 187-218.
- [18] Schwarz PE, Gruhl U, Bornstein SR, et al. The European perspective on diabetes prevention: development and Implementation of A European Guideline and training standards for diabetes prevention (IMAGE)[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2007, 4(4): 353-357.
- [19] Brown A, Reynolds LR, Bruemmer D. Intensive glycemic control and cardiovascular disease: an update[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(7): 369-375.
- [20] Kelly T N, Bazzano LA, Fonseca VA. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(6): 394-403.
- [21] Wexler L, Wexler D. Update in diabetes and cardiovascular disease: synthesizing the evidence from recent trials of glycemic control to prevent cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21(1): 8-14.
- [22] Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2010, 375(9713): 481-489.
- [23] Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2009, 119(2): 351-357.
- [24] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9677): 1765-1772.
- [25] Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(11): 2288-2298.
- [26] Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies [J]. *Lancet*, 2008, 371(9626): 1800-1809.
- [27] Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association [J]. *Circulation*, 2007, 115(1): 114-126.
- [28] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 580-591.
- [29] Schwarz PE, Gruhl U, Bornstein SR, et al. The European perspective on diabetes prevention: development and Implementation of A European Guideline and training standards for diabetes prevention (IMAGE)[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2007, 4(4): 353-357.
- [30] Saaristo T, Peltonen M, Keinänen-Kiukkaanniemi S, et al. National type 2 diabetes prevention programme in Finland: FIN-D2D[J]. *Int J Circumpolar Health*, 2007, 66(2): 101-112.
- [31] Saydah SH, Fradkn J, Cowle CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes[J]. *JAMA*, 2004, 291(3): 335-342.
- (收稿: 2010-05-06 修回: 2010-09-27)  
(本文编辑: 金谷英)
- 
- (上接第 341 页)
- [19] Van Hove JL, Freehauf C, Miyamoto S, et al. Infantile cardiomyopathy caused by the T14709C mutation in the mitochondrial tRNA glutamic acid gene[J]. *Eur J Pediatr*, 2008, 167(7): 771-776.
- [20] Mahjoub S, Sternberg D, Boussaada R, et al. A novel mitochondrial DNA tRNA<sup>Ala</sup> (m. 4322dupC) mutation associated with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Diagn Mol Pathol*, 2007, 16(4): 238-242.
- [21] Kofler B, Mueller EE, Eder W, et al. Mitochondrial DNA haplogroup T is associated with coronary artery disease and diabetic retinopathy: a case control study[J]. *BMC Med Genet*, 2009, 10: 35.
- [22] Abu-Amro KK, Al-Boudari OM, Mousa A, et al. The mitochondrial DNA variant 16189T→C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2010, 14(1): 43-47.
- [23] Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and mitochondrial DNA damage in heart failure[J]. *Circ J*, 2008, 72(Suppl A): A31-A37.
- [24] Karamanlidis G, Nascimben L, Couper GS, et al. Defective DNA replication impairs mitochondrial biogenesis in human failing hearts[J]. *Circ Res*, 2010, 106(9): 1541-1548.
- [25] Khatami M, Houshmand M, Sadeghizadeh M, et al. Accumulation of mitochondrial genome variations in Persian LQTS patients: a possible risk factor? [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2010, 19(2): e21-e27.
- [26] Lin PO, Lee SH, Su CP, et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA in atrial muscle of patients with atrial fibrillation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35(10): 1310-1318.
- (收稿: 2010-07-14)  
(本文编辑: 金谷英)