

β -肌球蛋白重链基因与家族性肥厚型心肌病

怡 兰 张宇辉综述 陈 瑶 刘志跃 陈 明审校

【摘要】 家族性肥厚型心肌病(familial hypertrophic cardiomyopathy, FHCM)是一种常染色体显性遗传病,肥厚型心肌病临床表现存在很大差异,从无症状到黑朦、晕厥、胸痛、心律失常及心力衰竭等不尽相同,很多青年患者往往平时无症状或首发症状就是猝死。目前,分子遗传学研究已经确定了 HCM 至少存在 13 个致病基因。其中,MYH7 基因是最常见的致病基因。国内外的研究数据均提示 MYH7 基因是突变发生率最高的 HCM 致病基因,在中国黄种人 FHCM 患者中 MYH7 基因突变发生率为 41%。到目前为止已经发现了超过 400 种突变可以引起 HCM,而位于 MYH7 基因上的就近 200 种。因此作为 13 个已知的致病基因之一,该文对 MYH7 基因和 FHCM 的关系作一综述。

【关键词】 MYH7 基因; 家族性肥厚型心肌病; 突变; 分子遗传学

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.06.008

原发性肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一组以左心室和(或)右心室及室间隔非对称性肥厚为特征性表现,并排除如主动脉狭窄、高血压或甲状腺疾病等引起的心肌疾病。其病理表现为心肌细胞肥大、排列紊乱及间质纤维化。肥厚型心肌病临床表现存在很大差异,从无症状到黑朦、晕厥、胸痛、心律失常及心力衰竭等不尽相同,很多青年患者往往平时无症状或首发症状就是猝死^[1]。流行病学的调查研究表明 HCM 的发病率高达 2%,该病为 35 岁以下青年人中心源性猝死(SCD)的首要原因,年死亡率约 3%~6%^[2],在我国至少有一百万例 HCM 患者^[3],严重危害着人类健康。其中约 60%具有明显的家族聚集倾向,称之为家族性肥厚型心肌病(FHCM)^[4]。

1 FHCM 遗传学研究概况

FHCM 是一种常染色体显性遗传病,属单基因遗传病。目前,分子遗传学研究已经确定了 HCM 至少存在 13 个致病基因,5 个是编码粗肌丝的基因 MYH7 (编码 β 肌球蛋白重链, myosin heavy chain, MHC), MYH6 (编码 α 2 肌球蛋白重链), MYL3 (编码必需轻链), MYL2 (编码调控轻链), 和 MYBPC3 (编码肌球蛋白结合蛋白 C); 5 个是编

码细肌丝的基因: ACTC (编码肌动蛋白), TNNI2 (编码心肌肌钙蛋白 T), TNNI3 (编码心肌肌钙蛋白 I), TNNC1 (编码心肌肌钙蛋白 C) 和 TPM1 (编码 α 2 原肌球蛋白); 以及 1 个编码粗丝连接蛋白的 TTN 基因。2 个非编码肌节蛋白的修饰基因, PRKAG2 (AMPK 的 γ 2 调节亚单位)、CRP3 (编码肌肉 LIM 蛋白)^[5]。

到目前为止已经发现了超过 400 种突变可以引起 HCM,而位于 MYH7 基因上的就近 200 种。2005 年, Song 等^[3]的研究结果表明,在中国黄种人 FHCM 患者中 MYH7 基因突变发生率为 41%。国内外的研究数据均提示 MYH7 基因是突变发生率最高的 HCM 致病基因。

2 致病基因突变引起 HCM 的假说

HCM 是由于编码肌小节蛋白的基因缺陷所致。编码任一蛋白的基因若发生突变,肌小节的结构和功能将可能发生改变,由此可导致 HCM。正如:丹麦学者 Larsen 揭示的:遗传分析显示肌球蛋白结合蛋白 C 的突变可引起 HCM^[6]。

HCM 相关的病理生理学机制包括:动力产生的缺陷,源于肌节蛋白基因突变;动力传递的缺陷,归于细胞骨架蛋白基因的突变;心肌能量赤字,由于 ATP 调整蛋白基因的突变;异常的钙离子稳态,源于钙离子可利用率的调节和肌纤维钙离子敏感性的改变^[7]。基于上述机制目前有 4 种分子遗传学方面的假说:

作者单位:010059 内蒙古医学院病理生理教研室(怡 兰, 陈瑶, 刘志跃); 200120 上海, 同济大学附属东方医院心超科(陈明, 张宇辉)

通信作者:陈 明, Email: mingchen1283@vip.163.com

2.1 肽类毒剂假说

一些仅改变收缩蛋白一个氨基酸的无义突变就足以引起 HCM。突变的肌小节蛋白作为一种“肽类毒剂”可以经由一种显性负调控机制发挥作用,通过这种机制,多边形肌小节结构的介入破坏了蛋白正常的结构,已有一系列体外实验结果以及在线虫体内观察到的现象支持此假说。

2.2 单倍剂量不足假说

一种显性突变在功能上使一个基因失活,由此产生了无功能基因,因此很可能使多肽浓度减少一半甚至完全缺失。在这种情况下,只有一种功能基因是有效的,这种机制就是单倍剂量不足(haploinsufficiency)假说,但是就目前的研究表明这并不是引起 HCM 的主要机制。

2.3 能量产生受损假说

由编码肌节蛋白的基因或肌节内细胞骨架蛋白的基因突变,导致肌纤维排列紊乱影响能量产生从而代偿性的左心室肥大。

2.4 钙离子稳态异常假说

HCM 连锁突变导致的钙敏化可能引起收缩期收缩的增强但妨碍心肌的舒张。胞质游离钙离子的增加,尤为舒张期,会引发肥大^[8]。

3 MYH7 基因概述

人类 MYH7 基因位于 14 号染色体长臂 1 区 2 带,全长 23kb,共有 26 213 个碱基,有 41 个外显子,其中的 38 个外显子编码了含 1935 个氨基酸的肌球蛋白重链基因蛋白(position in AJ238393),它是最早确定也是最常见 HCM 致病基因之一。MYH7 含 2 个多态的二核苷酸重复序列,一个在启动子区,一个在内含子 24 上,分别称为 MYO I 和 II,使连锁分析更容易。

MYH7 基因有一个球状头部和杆状尾部。突变大多位于球状头部,球状头部含 ATP 酶活化区和与肌动蛋白(actin)结合位点。对 MHC 分子的三维结构研究显示突变并不遍及整个编码序列,那些具有病理学意义的突变簇集在 MHC 头部的 5 个区域:(1)肌动蛋白结合面,(2)核苷酸结合袋(pocket),(3)靠近铰链区的 2 个半胱氨酸连接区,(4)靠近与必需轻链结合位点的 α 螺旋尾部,(5)头颈结合部。目前发现只有很少部分突变位于 MYH7 的杆状部(由外显子 24~40 编码),这些突变大约占 MYH7-HCM 表型的 12%^[9]。由于对位于 MYH7 蛋白质的杆状区域详细特征不如球头部

研究的透彻,又同时存在非致病性的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),所以这些区域内的突变可能与 HCM 不相关,或者与临近基因的突变共同作用可能会影响从头部到粗肌丝杆部能量的传递而诱发 HCM^[10]。但是对于那些与真正的潜在的致病基因突变相关的 SNP 的检测,为了提供更多的有关于 MYH7 基因的非致病性的 SNP 的发生率及分布图谱,需要进行高通量大样本的测序分析^[11]。

关于 MYH7 基因突变的研究已有很大发现,Wang 等^[12]在研究中发现 MYH7 基因的 c. 1273G→A 突变可能是 FHCM 的发生原因,其表现型的异质性说明 FHCM 的发病学包含多因素。此外还发现,MYH7 基因的 G823E、G15391A、Val606Met 的 R403Q、p. R870H、C9123^[13-18] 突变都与 FHCM 有关。

4 MYH7 基因与 FHCM 的研究

4.1 细胞内研究

在正常的心肌层当中, β 心肌球蛋白重链是量最多的肌球蛋白形式,并且在骨骼肌肉中也有少量发现。 β 心肌球蛋白重链突变使肌肉的收缩非正常表达^[19],表明在没有改变酶活性的情况下,突变的肌球蛋白已经使肌肉收缩活性失活。

对心肌小节细胞中其他突变蛋白的研究有助于了解 HCM 疾病过程。例如,成年猫科动物心肌细胞中变异肌钙蛋白 T 的表达导致钙离子峰值下降,细胞变短^[20],相同情况在老鼠心肌细胞中也观察到。

4.2 动物模型研究

HCM 突变在经过遗传处理过的老鼠^[21]和兔子中获得肯定。在 HCM 的 GSK-3 β 老鼠模型^[22]中,肌原纤维蛋白质提取、免疫组织化学和斯里兰卡肉桂咸受体磷酸化研究表明,HCM 早期细胞内的一项重要变化就是钙离子从肌浆核糖体释放的调节紊乱,其作用很可能仅次于钙离子被“困”在突变肌节中。通过这些模型可以展示出组织病理学,阐明疾病病理学的各个方面。而且,这些动物模型已经提供了系统研究 HCM 遗传和环境修正因子的基础^[23]。通过使用动物模型,由基因定位确定的这些修正因子的定义,以及其他肌节蛋白基因突变引发的信号传导途径,提供了对 HCM 治疗的新靶点。

5 结语

尽管到目前为止,所有已经报道的与 HCM 相

关的 MYH7 基因的突变近 200 种,这些突变包括错义突变、剪切位点突变、单个碱基的缺失、插入及移码突变等。对引发 HCM 的基因突变已经成为研究肌小节功能的关键,但是与 HCM 相关症状的精确机制还不明朗,对于这些突变基因是如何发挥其显性作用而导致心脏功能紊乱,还有待于进一步深入的研究。

对于心肌细胞生物学的 HCM 肌小节基因缺陷的验证出现了诸多问题,如肌节基因的突变导致心脏特异的表现型是通过什么机制来完成的?这些基因缺陷的表达是如何引发细胞内的信号传导线路?是遗传还是环境因素修正了突变基因的表达?只有明确这些问题,才会了解突变收缩蛋白怎样导致 HCM 临床特征的多样性,包括猝死。然而,由于一系列因素的影响^[24],包括不同个体之间差异的不可知遗传背景,环境刺激(饮食、体育锻炼、生活方式);有相同突变的患者数量少、获得人心脏样本的相对困难性,以及在细胞培养系统中保存人体心脏的方法不完善等,使研究受到影响。

鉴于 MYH7 基因突变的特异性高和重复率低,进一步支持了 HCM 的遗传异质性。Wang 等^[25]发现,中国家庭中 MYH7 基因 Ala26Val 和 Arg719Trp 的双重突变,进一步表明了 FHCM 具有遗传异质性。

随着对 HCM 发病机制的不断深入了解及大规模高通量基因测序分型技术的不断地完善,相信在不久的将来可以对该病进行有效地产前诊断、风险预测,使最终的个体化基因治疗成为可能。

参 考 文 献

- [1] Limongelli G, Hawkes L, Calabro R, et al. Mutation screening of the PTPN11 gene in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur J Med Genet*, 2006, 49(5):426-430.
- [2] Baars HF, Christiaans I, de Nijs PT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: DNA diagnosis, genetic counselling and the risk of sudden cardiac death[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2010, 154: A698.
- [3] Song L, Zou Y, Wang J, et al. Mutations profile in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 351(1-2):209-216.
- [4] Meurs KM, Sanchez X, David RM, et al. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(23):3587-3593.
- [5] Kerrick WG, Kazmierczak K, Xu Y, et al. Malignant familial hypertrophic cardiomyopathy D166V mutation in the ventricular myosin regulatory light chain causes profound effects in skinned and intact papillary muscle fibers from transgenic mice[J]. *FASEB J*, 2009, 23(3):855-865.
- [6] Larsen MK, Lundemose JB, Jensen HK, et al. Sudden unexpected death-hypertrophic cardiomyopathy--genetically verified post-mortem[J]. *Ugeskr Laeger*, 2009, 171(39):2835-2836.
- [7] Jagatheesan G, Rajan S, Schulz EM, et al. An internal domain of beta-tropomyosin increases myofilament Ca²⁺ sensitivity[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(1): H181-H190.
- [8] Abraham TP, Jones M, Kazmierczak K, et al. Diastolic dysfunction in familial hypertrophic cardiomyopathy transgenic model mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(1): 84-92.
- [9] Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy[J]. *Circulation*, 2003, 107(1):2227-2232.
- [10] Yu B, Sawyer NA, Caramins M, et al. Denaturing high performance liquid chromatography: high throughput mutation screening in familial hypertrophic cardiomyopathy and SNP genotyping in motor neurone disease[J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(5):479-485.
- [11] Woo A, Rakowski H, Liew JC, et al. Mutations of the beta myosin heavy chain gene in hypertrophic cardiomyopathy: critical functional sites determine prognosis[J]. *Heart*, 2003, 89(1):1179-1185.
- [12] Wang H, Zou YB, Song L, et al. The genotype-phenotype correlation of the MYH7 gene c. 1273G > a mutation in familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Yi Chuan*, 2009, 31(5):485-488.
- [13] Wang H, Zou YB, Song L, et al. Genetic heterogeneity of myosin heavy chain 7 gene G823E mutation in familial hypertrophic cardiomyopathy in Chinese[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008, 88(44):3120-3122.
- [14] Wang H, Zou YB, Wang JZ, et al. The genotype-phenotype correlation of MYH7 gene G15391A mutation and MYBPC3 gene G12101A mutation in familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2008, 36(12):1059-1062.
- [15] Yuan JS, Qiao SB, Wang SX, et al. The Val606Met mutation of human beta myosin heavy chain in a Chinese familial hypertrophic cardiomyopathy family[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2008, 36(4):313-316.
- [16] Belus A, Piroddi N, Scellini B, et al. The familial hyper-trophic cardiomyopathy-associated myosin mutation R403Q accelerates tension generation and relaxation of human cardiac myofibrils[J]. *J Physiol*, 2008, 586(15):3639-3644.

(下转第 360 页)

Inflammation by fenofibrate via the TRIF-dependent TLR4 signaling pathway in vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 25(6): 631-640.

- [21] Calkin AC, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA, et al. Gemfibrozil decreases atherosclerosis in experimental diabetes in association with a reduction in oxidative stress and inflammation[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(4): 766-774.
- [22] Chou TC, Lin YF, Wu WC, et al. Enhanced nitric oxide and cyclic GMP formation plays a role in the anti-platelet activity

of simvastatin [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(6): 1281-1287.

- [23] Ferroni P, Basili S, Santilli F, et al. Low-density lipoprotein-lowering medication and platelet function[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2006, 35(3-4): 346-354.

(收稿:2010-07-19 修回:2010-09-21)

(本文编辑:朱 映)

(上接第 348 页)

- [18] Bobkowski W, Sobieszczańska M, Turska-Kmieć A, et al. Mutation of the MYH7 gene in a child with hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome[J]. *J Appl Genet*, 2007, 48(2): 185-188.
- [19] Lowey S, Lesko LM, Rovner AS, et al. Functional effects of the hypertrophic cardiomyopathy R403Q mutation are different in an alpha- or beta-myosin heavy chain backbone [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(29): 20579-20589.
- [20] Meurs KM, Norgard MM, Kuan M, et al. Analysis of 8 sarcomeric candidate genes for feline hypertrophic cardiomyopathy mutations in cats with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Vet Intern Med*, 2009, 23(4): 840-843.
- [21] Mettikolla P, Luchowski R, Gryczynski I, et al. Fluorescence lifetime of actin in the familial hypertrophic cardiomyopathy transgenic heart[J]. *Biochemistry*, 2009,

48(6):1264-1271.

- [22] Luckey SW, Walker LA, Smyth T, et al. The role of Akt/GSK-3beta signaling in familial hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(5): 739-747.
- [23] Friedrich FW, Bausero P, Sun Y, et al. A new polymorphism in human calmodulin III gene promoter is a potential modifier gene for familial hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(13): 1648-1655.
- [24] Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, et al. Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(4): 463-469.
- [25] Wang J, Xu SJ, Zhou H, et al. A novel mutation of the beta myosin heavy chain gene responsible for familial hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32(9): E16-E21.

(收稿:2010-05-06 修回:2010-09-25)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 352 页)

- [36] Desideri G, Cipollone F, Valeri L, et al. Enhanced plasma soluble CD40 ligand levels in essential hypertensive patients with blunted nocturnal blood pressure decrease [J]. *Am J Hypertens*, 2007, 20(1): 70-76.
- [37] Chiarelli F, Giannini C, Verrotti A, et al. Increased concentrations of soluble CD40 ligand may help to identify type 1 diabetic adolescents and young adults at risk for developing persistent microalbuminuria [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24(7): 570-576.
- [38] 潘 伟, 方长庚, 刘志平, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与急性冠状动脉综合征及冠状动脉病变关系的初步探讨 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2007, 15(1): 25.

- [39] Barceló A, de la Peña M, Ayllón O, et al. Increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine and soluble CD40 ligand in patients with sleep apnea [J]. *Respiration*, 2009, 77(1): 85-90.
- [40] Weber M, Rabenau B, Stanisch M, et al. Influence of sample type on soluble CD40 ligand assessment in patients with acute coronary syndromes [J]. *Thromb Res*, 2007, 120(6): 811-814.
- [41] Wang Y, Li L, Tan HW, et al. Transcoronary concentration gradient of sCD40L and hsCRP in patients with coronary heart disease [J]. *Clin Cardiol*, 2007, 30(2): 86-91.

(收稿:2010-05-05 修回:2010-08-25)

(本文编辑:朱 映)