

· 综述 ·

B 淋巴细胞瘤-2 相关永生基因 3 与扩张型心肌病

沈丽娟 陆曙 陈家豪 张卓珺 常盛

【摘要】 B 淋巴细胞瘤-2 相关永生基因 3 (BAG3) 是 BAG 家族的重要成员之一。BAG3 基因中存在多个与扩张型心肌病 (DCM) 相关的单核苷酸多态性位点, 心肌细胞 BAG3 基因突变会影响肌原纤维结构并损伤心肌收缩功能。该文介绍 BAG3 的结构、生物学功能及其在 DCM 中的作用。

【关键词】 BAG3 ; 扩张型心肌病; 凋亡; 自噬

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.01.001

扩张型心肌病 (DCM) 是心力衰竭 (HF) 和心源性猝死的重要病因, 也是心脏移植的主要原因之一^[1-2]。我国 DCM 发病率为 19/10 万, 病死率达 42.24%^[1-3]。DCM 的药物治疗均以改善 HF 症状为主, 尚无针对与遗传相关的精准治疗。

根据临床症状和遗传学证据, DCM 可分为家族性和非家族性。家族性 DCM 约占所有 DCM 病例的 30%~50%, 呈常染色体显性遗传模式, 超过 50% 的 DCM 患者至少有 1 个基因突变^[4-5]。B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 相关永生基因 3 (BAG3) 是 BAG 家族重要成员, 心肌细胞 BAG3 基因突变会影响肌原纤维结构, 与 DCM 发生相关^[6]。

1 BAG3 的结构

BAG3 是 1 种由 PXXP、BAG 和 WW 3 个结构域组成的多功能蛋白, 在心脏、骨骼肌、中枢神经系统和肿瘤中高表达, 其功能与结构域密切相关^[7]。PXXP 结构域是经典的蛋白质相互作用模体, 通过与含 SH3 等结构域的蛋白质相互作用, 介导细胞信号转导、蛋白细胞内定位与隔离等多个生物学过程; 此外, 该结构域还能调控选择性自噬, 调节肿瘤细胞运动、迁移及侵袭^[8]。BAG 结构域位于 BAG3 的 C 末端, 可结合分子伴侣热休克蛋白

(HSP) 70 的 ATP 酶位点^[9]。HSP70-BAG3 复合物可通过调节核因子- κ B、叉头盒蛋白 M1、翻译调节蛋白 HuR 与存活蛋白的活性来调节肿瘤细胞的信号^[10]。此外, BAG 结构域还能通过结合 Bcl-2 基因启动抑制细胞凋亡的经典信号通路^[11]。WW 结构域位于 BAG3 的 N 末端, 是诱导胶质瘤细胞自噬所必需的结构, WW 结构域可能与富含脯氨酸的重复序列相互作用^[12]。

2 BAG3 的生物学功能

BAG3 参与调节如细胞生长、细胞凋亡和细胞免疫等, 在多种疾病的发生和进展中起重要作用。在心脏, BAG3 可抑制细胞凋亡、促进自噬, 以及调节心肌细胞的收缩和 Ca^{2+} 平衡^[13]。

2.1 抗凋亡

BAG3 抑制细胞凋亡的经典途径是通过与 Bcl-2 蛋白结合, 抑制心脏和某些肿瘤中的细胞凋亡^[14]。Bcl-2 是 Bcl-2 家族成员之一, 目前已知编码 Bcl-2 家族的共有 25 个基因, 包括 Bax、Bal-2、Bok、Mcl-1 等。非 BAG3 介导的经典途径也可能发挥抗凋亡的作用。造血系统中编码 Bcl-2 家族的 Bcl-XL 和 Bax 基因具有相似的结构, 可在线粒体外膜中形成离子通道, 发挥抑制细胞凋亡的作用^[15-17]。

2.2 调节自噬

细胞自噬通常有 3 种形式: 微自噬、伴侣辅助的自噬 (CMA) 和巨自噬。BAG3 通过结合 HSP70 和 HSPB8 组成复合物, 在自噬中发挥着核心作用。BAG3 能刺激自噬, HSPB8 则识别错误折叠的蛋白质; 错误折叠的蛋白质通过胞质伴侣的

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82274427, 82374346); 江苏省自然科学基金面上项目 (BK2020114); 无锡市“太湖人才计划”高端医学专家团队 (锡人才办 [2021]9 号); 无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才 (BJ20200067)
作者单位: 214071 南京中医药大学无锡附属医院重症医学科 (沈丽娟), 心血管科 (陆曙); 210023 南京中医药大学 (陈家豪, 张卓珺, 常盛)
通信作者: 陆曙, E-mail: lushu35@126.com

作用展开,转运穿过溶酶体膜后被消化^[18]。在感染等应激状态下,BAG3 对心肌、骨骼肌和神经元等具有保护作用^[19]。CMA 需通过溶酶体相关膜蛋白 2A、HSPA8 和 HSP90 发挥作用。在线粒体自噬中,BAG3 和 Parkin 被招募到去极化的线粒体中促进线粒体自噬;抑制 BAG3 会导致受损的线粒体增多,线粒体膜蛋白 TOM20 表达水平降低,使线粒体功能减退,自噬通量减少,无法产生足够的 ATP,无限制释放活性氧物质,从而引起细胞凋亡增加^[20-21]。

3 BAG3与DCM的关系

3.1 遗传病因

Ellinor 等^[22]的全基因组关联研究确定了染色体 10q25-26 上与 DCM、弥漫性心肌纤维化和猝死相关的新基因座。*BAG3* 基因座位于 10 号染色体上,其基因编码的蛋白位于肌节 Z 盘上。*BAG3* 基因突变主要引起 DCM,如 *BAG3* 的 p.H243Tfr*64^[23]、p.Ser249stop^[24]、p.Arg309stop^[25] 和 Arg218Trp^[26] 等突变。通过检索 ClinVar 数据库(2023 年 10 月 30 日访问),可检索出 975 个与 DCM 相关的遗传变异。

3.2 临床特点及预后

40 岁以上 *BAG3* 突变 DCM 携带者具有更高的外显率和进行性 HF 的风险。欧洲 1 项纳入 129 例 *BAG3* 突变人群[62% 为男性,(35.1±15.0)岁]的长期多中心队列研究发现:在首次评估时,57.4% 患有 DCM;中位随访 38 个月后进行第二次评估,68.4% 患有 DCM,26.1% 由最初的表型阴性进展为 DCM;在第 96 个月的最后一次评估中,40 岁以上个体的疾病外显率为 80%,且男性有较早发生 DCM 的趋势。该研究还发现,男性、左室射血分数降低和左室舒张末期直径增大与 *BAG3* 突变患者的不良结局相关;*BAG3* 突变 DCM 患者对治疗的反应可能不如其他遗传方式的 DCM 患者显著^[26]。由此可见,大多数 *BAG3* 突变 DCM 患者以早发性为特征,进展为终末期 HF 的风险更高,男性预后更差。

3.3 病理生理机制

3.3.1 动物实验 Basheer 等^[27]利用转基因技术敲入人类突变型 *BAG3E455K* 基因,破坏了 BAG3 和 HSP70 之间的相互作用,导致 DCM。研究表明,在 *BAG3* 敲除小鼠和 *E455K* 敲入小鼠中,小热休克蛋白水平降低,而维持心脏稳态的蛋白质的子集升高^[11]。心脏特异性敲除 1 个 *BAG3* 的等位基因可导致左室功能显著下降,这与小热休克蛋白的

减少有关^[28]。其他使用类似心脏限制性敲除模型的研究发现,左室功能的下降与自噬和自噬通量的减少及心肌细胞凋亡的增多有关^[29]。Hong 等^[30]研究发现,结扎升主动脉的小鼠出现心脏扩张和左室功能障碍,而敲除肌肉 LIM 蛋白的小鼠 BAG3 蛋白水平降低 50%,这与人类心脏的研究一致。因此,BAG3 蛋白水平降低似乎是心脏对压力的普遍反应。

3.3.2 体外实验 目前对于心脏 BAG3 蛋白的基本生物学特点仍未明确,其可能在心肌细胞结构和兴奋-收缩耦联装置中起作用。成人心肌细胞中,横小管是富含心肌桥联因子 1 调节信号微结构域的肌膜皱襞,包含兴奋-收缩耦联的功能单元^[13]。BAG3 与横小管处的 $\beta 1$ -肾上腺素能受体和 CaV1.2 通道共定位,调节钙电流幅度和心肌收缩力^[7]。BAG3 还可与肌动蛋白帽蛋白 CapZb1 结合,后者与 HSP70 一起维持肌动蛋白网络的稳定性及 BAG3 在 Z 盘上的正确锚定^[25,27]。因此,*BAG3* 基因突变可导致 Z 盘组装缺陷和细胞凋亡的易感性增加,参与 DCM 的发生^[25]。

BAG3 可在心肌细胞的应激反应中发挥作用。在机械或代谢的不良刺激下,心肌细胞启动针对应激反应的信号网络,心肌细胞中应激反应功能缺陷可导致适应失败。当心肌细胞受到蛋白质毒性应激时,BAG3 可作为调节 HSP70 和 HSPB 蛋白家族成员活性的伴侣分子,清除错误折叠的蛋白质并确保心肌肌节的稳定性^[7]。BAG3 的细胞骨架和运输功能可模拟其他应激反应运输蛋白(如缝隙连接蛋白 $\alpha 1$ 截短单体 -20k),参与肌动蛋白细胞骨架形成和代谢调节^[31]。Yang 等^[32]开发了新型高选择性的组蛋白去乙酰化酶 6 (HDAC6) 抑制剂 TYA-018,选择性抑制 HDAC6,可减少 *BAG3* 敲除小鼠 N 末端脑钠肽前体的表达和肌节损伤。

4 小结

BAG3 生物学功能广泛,可抑制细胞凋亡、促进自噬。开发特异性的 BAG3 激动剂,可为骨骼肌、心肌、神经系统等相关疾病的治疗提供新途径,尤其对于有 *BAG3* 突变的 DCM 患者,但 BAG3 的过度激动可能导致肿瘤的发生,未来进行 BAG3 相关研究时需重视该风险。

参 考 文 献

- [1] Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy[J]. Lancet, 2017, 390(10092):400-414.

- [2] 庞军, 吴强, 程文立. 泛素蛋白酶体系在扩张型心肌病发生发展中的作用研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(10):882-885.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5):421-434.
- [4] Koskenvuo JW, Saarinen I, Ahonen S, et al. Biallelic loss-of-function in NRAP is a cause of recessive dilated cardiomyopathy[J]. Plos One, 2021, 16(2):e0245681.
- [5] Yamada S, Ko T, Ito M, et al. TEAD1 trapping by the Q353R-Lamin A/C causes dilated cardiomyopathy[J]. Sci Adv, 2023, 9(15):eade7047.
- [6] Martin TG, Tawfik S, Moravec CS, et al. BAG3 expression and sarcomere localization in the human heart are linked to HSF-1 and are differentially affected by sex and disease[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2021, 320(6):H2339-H2350.
- [7] Brenner CM, Choudhary M, McCormick MG, et al. BAG3: nature's quintessential multi-functional protein functions as a ubiquitous intra-cellular glue[J]. Cells, 2023, 12(6):937.
- [8] Zhao LL, Gu JN, Zhu XF, et al. HSC70-JNK-BAG3 complex is critical for cardiomyocyte protection of BAG3 through its PXXP and BAG structural domains[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2021, 26(6):102-113.
- [9] Körschgen H, Baeken M, Schmitt D, et al. Co-chaperone BAG3 enters autophagic pathway via its interaction with microtubule associated protein 1 light chain 3 beta[J]. Traffic, 2023, 24(12):564-575.
- [10] Colvin TA, Gabai VL, Gong J, et al. Hsp70-Bag3 interactions regulate cancer-related signaling networks[J]. Cancer Res, 2014, 74(17):4731-4740.
- [11] Myers VD, Tomar D, Madesh M, et al. Haplo-insufficiency of Bcl2-associated athanogene 3 in mice results in progressive left ventricular dysfunction, β -adrenergic insensitivity, and increased apoptosis[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9):6319-6326.
- [12] Merabova N, Sariyer IK, Saribas AS, et al. WW domain of BAG3 is required for the induction of autophagy in glioma cells[J]. J Cell Physiol, 2015, 230(4):831-841.
- [13] Feldman AM, Gordon J, Wang J, et al. BAG3 regulates contractility and Ca^{2+} homeostasis in adult mouse ventricular myocytes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 92:10-20.
- [14] Haudek SB, Taffet GE, Schneider MD, et al. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways[J]. J Clin Invest, 2007, 117(9):2692-2701.
- [15] Minn AJ, Vélez P, Schendel SL, et al. Bcl-x(L) forms an ion channel in synthetic lipid membranes[J]. Nature, 1997, 385(6614):353-357.
- [16] Suzuki M, Youle RJ, Tjandra N, et al. Structure of Bax: coregulation of dimer formation and intracellular localization[J]. Cell, 2000, 103(4):645-654.
- [17] Eskes R, Desagher S, Antonsson B, et al. Bid induces the oligomerization and insertion of Bax into the outer mitochondrial membrane[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(3):929-935.
- [18] Orenstein SJ, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: molecular mechanisms and physiological relevance[J]. Semin Cell Dev Biol, 2010, 21(7):719-726.
- [19] Kathage B, Gehlert S, Ulbricht A, et al. The cochaperone BAG3 coordinates protein synthesis and autophagy under mechanical strain through spatial regulation of mTORC1[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2017, 1864(1):62-75.
- [20] Selivanov VA, Votyakova TV, Pivtoraiko VN, et al. Reactive oxygen species production by forward and reverse electron fluxes in the mitochondrial respiratory chain[J]. PLoS Comput Biol, 2011, 7(3):e1001115.
- [21] Tahir FG, Knezevic T, Gupta MK, et al. Evidence for the role of BAG3 in mitochondrial quality control in cardiomyocytes[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(4):797-805.
- [22] Ellinor PT, Sasse-Klaassen S, Probst S, et al. A novel locus for dilated cardiomyopathy, diffuse myocardial fibrosis, and sudden death on chromosome 10q25-26[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(1):106-111.
- [23] Toro R, Pérez-Serra A, Campuzano O, et al. Familial dilated cardiomyopathy caused by a novel frameshift in the BAG3 gene[J]. PLoS One, 2016, 11(7):e0158730.
- [24] Chami N, Tadros R, Lemarbre F, et al. Nonsense mutations in BAG3 are associated with early-onset dilated cardiomyopathy in French Canadians[J]. Can J Cardiol, 2014, 30(12):1655-1661.
- [25] Liu L, Sun K, Zhang X, et al. Advances in the role and mechanism of BAG3 in dilated cardiomyopathy[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(1):183-194.
- [26] Domínguez F, Cuenca S, Bilińska Z, et al. Dilated cardiomyopathy due to BLC2-associated athanogene 3 (BAG3) mutations[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(20):2471-2481.
- [27] Basheer WA, Xiao S, Epifantseva I, et al. GJA1-20k arranges actin to guide Cx43 delivery to cardiac intercalated discs[J]. Circ Res, 2017, 121(9):1069-1080.
- [28] Kirk JA, Cheung JY, Feldman AM. Therapeutic targeting of BAG3: considering its complexity in cancer and heart disease[J]. J Clin Invest, 2021, 131(16):e149415.
- [29] Qu HQ, Feldman AM, Hakonarson H. Genetics of BAG3: a paradigm for developing precision therapies for dilated cardiomyopathies[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(23):e027373.
- [30] Hong T, Shaw RM. Cardiac T-tubule microanatomy and function[J]. Physiol Rev, 2017, 97(1):227-252.
- [31] Martin TG, Myers VD, Dubey P, et al. Cardiomyocyte contractile impairment in heart failure results from reduced BAG3-mediated sarcomeric protein turnover[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):2942.
- [32] Yang J, Grafton F, Ranjbarvaziri S, et al. Phenotypic screening with deep learning identifies HDAC6 inhibitors as cardioprotective in a BAG3 mouse model of dilated cardiomyopathy[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(652):eabl5654.

(收稿:2023-03-22 修回:2023-10-31)

(本文编辑:丁媛媛)