

JP2 蛋白和心血管疾病的研究进展

尹琳 黄从新

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

【摘要】 JP2 是心肌细胞连接膜复合物的的重要组成部分, 不仅起到连接蛋白的作用, 且参与调节多种离子通道的活性。近期研究发现 JP2 蛋白在多种心血管疾病中扮演着重要的角色, 其过表达能维持 T 管空间分布的稳定性, 改善心力衰竭患者的心功能, 且 JP2 是各种原发性心肌病和心律失常的易感基因, JP2 可被认为是心血管疾病潜在的重要治疗因素。

【关键词】 心血管疾病; JP2 蛋白; 连接膜复合物

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.010

JP2 Protein and Cardiovascular Disease

YIN Lin, HUANG Congxin

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University/Institute of Cardiovascular Disease, Wuhan University/Hubei Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 JP2 is an important component of the myocardial cell junction membrane complex. It not only acts as a connexin, but also participates in the regulation of the activity of various ion channels. Recent studies have found that JP2 protein plays an important role in a variety of cardiovascular diseases. Overexpression JP2 can maintain the stability of the spatial distribution of T tube, improve the heart function of patients with heart failure, and JP2 is a susceptibility gene for a variety of primary cardiomyopathy and arrhythmias. Therefore, JP2 can be considered as a potentially essential therapeutic factor for cardiovascular diseases.

【Key words】 Cardiovascular disease; JP2 protein; Connection membrane complex

兴奋-收缩偶联蛋白的存在是可兴奋细胞的共同特征, 其介导细胞表面和内部离子通道的交流。Junctophilins (JP2) 蛋白为心肌细胞膜连接复合物的的重要组成部分, 即为上述“沟内”结构的一部分, 近期研究发现其与心血管疾病的发生发展有着密切的联系, 现就其做一综述。

1 JP2 蛋白的结构

JP 蛋白分为 JP1 ~ JP4 四种类型。其中骨骼肌中含有 JP1 和 JP2, JP2 表达在心肌细胞中居多 (不管是在原始心管时期还是成熟心肌细胞中), 而脑组织中主要包含 JP3 和 JP4^[1]。Takeshima 等^[2]对 JP2 蛋白的结构进行了描述: JP2 为保守蛋白家族成员之一, 由位于质膜和肌质网中的亲水 N 端及其余的胞质成分所

组成, 对质膜有特异性的亲和力。JP2 的 N 端含有 8 个占据和识别胞膜的特殊结构称为 MORN 蛋白结构, 胞质部分为 α 螺旋, 疏水性 C 端跨膜结构域锚定在 SR 膜中。JP2 作为一种结构蛋白对正常心肌细胞的兴奋-收缩偶联起到重要的作用^[3]。当心脏负荷增加时, JP2 蛋白被蛋白酶水解后释放出来的 N 端片段 (JP2NT) 能转移至胞核内, 结合至基因组 DNA, 作为一种转录调节因子, 影响心肌细胞的一系列基因表达, 进而改善心脏射血功能, 减少心脏的病理性重构, 如纤维化。Guo 等^[4]解释其作为一种心脏的自我保护机制: 心脏负荷增加导致心肌兴奋-收缩偶联受损, 而 JP2NT 的胞核性转移可部分地重编程心肌细胞相关基因, 从而改善心功能和心脏重构。

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项基金 (2042015kf0229)

通讯作者: 黄从新, E-mail: huangcongxin@vip.163.com

2 JP2 蛋白参与的离子通道

心肌细胞兴奋-收缩耦联的大致过程为细胞膜上电压门控 Ca^{2+} 通道 (voltage-gated calcium channel, VGCC) 内 Ca^{2+} 内流,引起去极化,再通过兰尼碱受体 (ryanodine receptors, RyR_2) 引发更多的 Ca^{2+} 从肌质网释放,被称为 Ca^{2+} 诱导的 Ca^{2+} 释放 (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release, CICR) 过程^[5-6]。

有学者认为胚胎 JP2 缺陷小鼠中发现心肌细胞 VGCC 和 RyR_2 之间的耦合受损可能导致肌质网 Ca^{2+} 的排空受损,导致 Ca^{2+} 超载引起的舒张性肌质网 Ca^{2+} 释放。但 van Oort 等^[7] 的研究反驳了这种观点。他们发现 JP2 敲除后心脏 RyR_2 表达量无明显改变,JP2 的缺失更可能损害的是 RyR_2 在心脏舒张期间保持闭合的能力。因此,提出 JP2 可以作为 RyR_2 新的变构调节剂,直接损害心肌细胞中 RyR_2 的 Ca^{2+} 。此外,还发现在 JP2 敲除小鼠中 VGCC 的 Ca^{2+} 依赖性失活没有改变,但收缩期肌质网 Ca^{2+} 瞬变减少,由于 RyR_2 泄漏增加导致的舒张期肌质网 Ca^{2+} 泄漏可能会提高舒张期 Ca^{2+} 水平,从而使 Ca^{2+} 依赖性失活正常化。所以,直接测量舒张期 Ca^{2+} 浓度将会更有利于判断此过程中 Ca^{2+} 变化情况。

尽管在 JP2 敲除小鼠的心肌细胞中 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体 ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCX) 的总体表达量未曾改变,但 NCX 活性降低,在心脏负荷性心力衰竭模型中过表达 NCX 能改善 JP2 蛋白的异常空间分布,且 JP2 过表达的心脏中 NCX 增加 3 倍,说明 JP2 蛋白跟 NCX 通道有密切的联系^[7-9]。SK2 通道是 Ca^{2+} 激活的小电导钾离子通道,其参与窦房结的自动除极化过程,SK2 敲除的小鼠诱发心律失常^[10],JP2 蛋白 N 端的 MORN 结构通过影响 Ca^{2+} 内流来调控心肌细胞的 SK2 通道^[11]。

3 JP2 蛋白与心血管疾病

3.1 JP2 蛋白与缺血性心脏病

T 管是心室肌细胞胞膜内陷形成,通过调节 Ca^{2+} 内流,从而将动作电位转换为心肌细胞收缩,即实现电-机械耦联。Pinali 等^[12] 通过对猪左心室内 T 管的 3D 结构展开了进一步的研究,发现心肌梗死后周边区心肌细胞内 T 管损失,残余的横行 T 管发生了重塑,伴有蛋白结构的变化,JP2 蛋白表达减少了近一半。而心肌梗死的远离梗死区域的地方也有一定程度的病理重塑,表现为 T 管缩窄,JP2 蛋白表达量增加 (1.7 倍)。并提出梗死周边区的 T 管虽然仍附着在肌细胞膜上,但分布不再受空间限制,且这种无序的分布与

JP2 的消耗量是一致的,因此,可认为 JP2 在一定程度上可维持 T 管空间分布的稳定性。

3.2 JP2 蛋白与原发性心肌病

多项研究表明肥厚型心肌病患者的基因缺陷中存在着编码 JP2 蛋白的基因突变,此外在扩张型心肌病中也存在 JP2 蛋白表达量的下调^[13-14]。上述 JP2 突变位点引起原发性心肌病的机制,均与 JP2 蛋白减少导致 Ca^{2+} 传导信号中断,进而破坏兴奋-收缩耦联有关。

3.3 JP2 蛋白与心力衰竭

心肌细胞中细胞膜连接复合物亚细胞结构的破坏是心力衰竭的特征,并且与左心室收缩性受损有关,主要归因于 JP2 蛋白量的下调。Reynolds 等^[15] 在主动脉缩窄所致心力衰竭模型当中发现小鼠射血分数的降低与 JP2 的水平呈正相关,而过表达 JP2 防止了 T 管的丢失,并抑制了主动脉缩窄性收缩性心力衰竭相关的异常肌质网 Ca^{2+} 泄露。此外心脏特异性过表达 JP2 的转基因小鼠可以防止病理性应激性心力衰竭的进一步恶化,也证实了 JP2 可能为病理性心脏重构的有效治疗方式^[16]。有学者表明^[17] JP2 蛋白为出生后 T 管成熟的必要条件,可将内陷的肌纤维膜锚定到肌质网中,从而促进 T 管网络的形成。心脏特异性敲除 JP2 基因的小鼠出生后第 10 天产生心力衰竭,表现为射血分数减少,心室扩张甚至猝死;而 JP2 转基因小鼠在出生后第 8 天加速 T 管的成熟,在一定程度上能改善心功能。

3.4 JP2 蛋白与心律失常

Beavers 等^[18] 发现编码 JP2 蛋白的基因中 E169K 位点的突变可造成 RyR_2 受体稳定性受损,进而增加心房颤动的易感性,且在心房颤动患者中也同样存在着 JP2 蛋白表达量的降低。另外,JP2 蛋白在多发室性期前收缩引起的心肌病中也扮演着重要的角色,说明 JP2 可能存在于心律失常和心肌病的交叉位点上^[19]。Zhang 等^[20] 报道微小 RNA (microRNA, miRNA)-24 能直接作用于 JP2 蛋白从而影响心肌细胞 T 管和肌质网功能,近几年参与调控心房颤动的 miRNA 亦层出不穷^[21]。因此,JP2 是否能作为某些 miRNA 的靶基因为来调控心房颤动仍值得进一步深入研究。

4 小结与展望

随着现代检测技术的推陈出新,对 JP2 蛋白的结构功能和分子机制有了进一步的认识。JP2 蛋白不仅是连接细胞膜和内质网膜不可或缺的结构蛋白,而且能够调节 Ca^{2+} 及其 Ca^{2+} 依赖性的离子通道的活性。

研究发现 JP2 与心血管疾病密切相关, JP2 过表达能维持 T 管的空间分布, 缓解各种原因引起的心力衰竭患者的左心室功能; JP2 蛋白的基因突变是各种原发性心肌病的突变位点, 此外 JP2 蛋白的缺失参与各种心律失常的发生。最近科学家发现横纹肌表达蛋白激酶可直接结合 JP2 蛋白并使其磷酸化进而调控心脏功能^[22]。因此, JP2 可被认为是治疗心血管疾病的一个潜在的重要靶点。

参考文献

- [1] Calpena E, López Del Amo V, Chakraborty M, et al. The Drosophila junctophilin gene is functionally equivalent to its four mammalian counterparts and is a modifier of a Huntingtin poly-Q expansion and the Notch pathway [J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(1). pii: dmm029082. DOI: 10.1242/dmm.029082.
- [2] Takeshima H, Komazaki S, Nishi M, et al. Junctophilins: a novel family of junctional membrane complex proteins [J]. *Mol Cell*, 2000, 6(1):11-22.
- [3] Takeshima H, Hoshijima M, Song LS. Ca^{2+} microdomains organized by junctophilins [J]. *Cell Calcium*, 2015, 58(4):349-356.
- [4] Guo A, Wang Y, Chen B, et al. E-C coupling structural protein junctophilin-2 encodes a stress-adaptive transcription regulator [J]. *Science*, 2018, 362(6421). pii: ean3303. DOI: 10.1126/science.aan3303.
- [5] Chu L, Greenstein JL, Winslow RL. Na^{+} microdomains and sparks: role in cardiac excitation-contraction coupling and arrhythmias in ankyrin-B deficiency [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128:145-157.
- [6] Landstrom AP, Dobrev D, Wehrens X. Calcium signaling and cardiac arrhythmias [J]. *Circ Res*, 2017, 120(12):1969-1993.
- [7] van Oort RJ, Garbino A, Wang W, et al. Disrupted junctional membrane complexes and hyperactive ryanodine receptors after acute junctophilin knockdown in mice [J]. *Circulation*, 2011, 123(9):979-988.
- [8] Ujihara Y, Mohri S, Katanosaka Y. Effects of induced $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger overexpression on the spatial distribution of L-type Ca^{2+} channels and junctophilin-2 in pressure-overloaded hearts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(4):564-569.
- [9] Guo A, Zhang X, Iyer VR, et al. Overexpression of junctophilin-2 does not enhance baseline function but attenuates heart failure development after cardiac stress [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(33):12240-12245.
- [10] Zhang X, Coulbaly ZA, Chen WC, et al. Coupling of SK channels, L-type Ca^{2+} channels, and ryanodine receptors in cardiomyocytes [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):4670.
- [11] Fan HK, Luo TX, Zhao WD, et al. Functional interaction of Junctophilin 2 with small-conductance Ca^{2+} -activated potassium channel subtype 2 (SK2) in mouse cardiac myocytes [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, 222(3). DOI: 10.1111/apha.12986.
- [12] Pinali C, Malik N, Davenport JB, et al. Post-myocardial infarction T-tubules form enlarged branched structures with dysregulation of junctophilin-2 and bridging integrator 1 (BIN-1) [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5). pii: e004834. DOI: 10.1161/JAHA.116.004834.
- [13] Sabater-Molina M, Navarro M, Garcia-Molina SE, et al. Mutation in JPH2 cause dilated cardiomyopathy [J]. *Clin Genet*, 2016, 90(5):468-469.
- [14] Vanninen S, Leivo K, Seppala EH, et al. Heterozygous junctophilin-2 (JPH2) p. (Thr161Lys) is a monogenic cause for HCM with heart failure [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):e203422.
- [15] Reynolds JO, Quick AP, Wang Q, et al. Junctophilin-2 gene therapy rescues heart failure by normalizing RyR2-mediated Ca^{2+} release [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 225:371-380.
- [16] Guo A, Zhang X, Iyer VR, et al. Overexpression of junctophilin-2 does not enhance baseline function but attenuates heart failure development after cardiac stress [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(33):12240-12245.
- [17] Reynolds JO, Chiang DY, Wang W, et al. Junctophilin-2 is necessary for T-tubule maturation during mouse heart development [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 100(1):44-53.
- [18] Beavers DL, Wang W, Ather S, et al. Mutation E169K in junctophilin-2 causes atrial fibrillation due to impaired RyR2 stabilization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(21):2010-2019.
- [19] Jiang M, Zhang M, Howren M, et al. JPH-2 interacts with Ca^{2+} -handling proteins and ion channels in dyads: contribution to premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(3):743-752.
- [20] Zhang HB, Li RC, Xu M, et al. Ultrastructural uncoupling between T-tubules and sarcoplasmic reticulum in human heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98(2):269-276.
- [21] 余琳, 张进, 范洁. 心房颤动相关的循环微小 RNA [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(5):795-798.
- [22] Quan C, Li M, Du Q, et al. SPEG controls calcium reuptake into the sarcoplasmic reticulum through regulating SERCA2a by its second kinase-domain [J]. *Circ Res*, 2019, 124(5):712-726.

收稿日期: 2019-03-28