



REVIEW

Genetic mechanisms of Notch signaling pathway in human Congenital Heart Defects

Jue Wang

School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China

Email: juer520@163.com

Received: Dec.7, 2011; Revised: Dec. 20, 2011; Accepted: Jan. 17, 2012.

Abstract: Congenital Heart Defects (CHDs) is the birth defect ranked number one in the world. The incidence of this disease is rising in China currently. Notch signaling pathway is a highly conserved signaling pathway. It is involved in many steps in heart development, such as myocardial differentiation, formation of atrioventricular junction, valve development, formation of ventricular trabeculation, and outflow tract remodeling. Here, we reviewed the genetic mechanisms of Notch signaling pathway in human CHDs, investigated the impact of Notch gene abnormalities or variations on the generation of CHDs.

Key words: Congenital Heart Defects, Notch signaling pathway, Notch target gene, modern genetics

现代人类学通讯 2012年 第六卷 第30-33页 专题综述

Notch 信号通路在人类先天性心脏病中的遗传机制

王珏

复旦大学生命科学学院, 上海 200433

摘要: 先天性心脏病是排名第一的出生缺陷, 目前在我国的发病率还在不断上升。Notch 信号通路是一个高度保守的信号途径, 它涉及到心脏发育中的很多步骤, 有心肌分化、房室管边界形成、瓣膜发育、心室小梁形成以及流出道重塑。本篇文章就 Notch 信号在人类先天性心脏病中的遗传机制进行分析, 来探讨 Notch 基因的异常或变异对先心病产生的影响。

关键词: 先天性心脏病; Notch 信号通路; Notch 靶基因; 现代遗传学

一、先天性心脏病简介

先天性心脏病是最常见的出生缺陷之一, 世界上有近 1-2% 的孩子患有该病, 且先心病是导致 1 岁以下婴儿主要的死亡原因[1]。孟德尔遗传的以及染色体综合征只占先心病的 20%。还有近 80% 的非染色体和非孟德尔的先心病遗传机制尚未明确[2]。而其余的发病机理归结于复杂因素的共同作用, 包括环境因素、母亲生活习惯因素以及遗传易感性[3]。

同时, 自 1983 年至 2005 年中国大陆各省、地、市进行的先天性流行病学调查的结果中发现, 我国先天性心脏病患病率各地差异较大。按年龄横断面调查, 患病率从 1.3%

到 13.8%; 而在围产儿中调查, 患病率从 6.87% 到 14.39%[4]。这些差异主要包括:

① 与地区海拔高度有一定关系[4]

我国青海、云南等高原地区的先心病的患病率要明显高于广东、福建、四川等平原或低海拔地区。如青海玉树(海拔 4068-5188 米)地区调查的患病率高达 13.8%, 而广东番禺(海拔 45-55 米)的患病率仅 1.3%。

② 与环境因素有一定关系[4]

在山西省的调查中发现: 汾西高阳矿物局调查的患病率为 6.14%, 晋城六县煤矿开发区调查的患病率为 6.73%, 均明显高于同省的太原(2.9%)和长治(3.37%)。

甘肃六地市的调查中, 白银市虽与兰州

和定西地区同处黄河流域,但由于白银市郊土壤作物的重金属污染、大气中二氧化硫、氟化氢污染较重,其先心病患病率 5.23%亦高于兰州、定西。

③ 我国民族众多,各民族先心病的患病率存在很大差异[4]

生活在新疆察布查尔的锡伯族,其先心病的患病率为 5.68%,明显高于生活在同一地区的哈萨克族(2.23%)。这可能与锡伯族聚居相对集中,生活习俗独特,通婚范围狭小,近亲婚配的机率高有关。

而在西藏拉萨的调查显示,藏族的患病率为 6.12%,低于当地汉族(7.09%)。藏族人世居高原,而红细胞不升高,肺容量血管保持良好顺应性,心储备力正常,血红蛋白饱和度增强。而移居藏区的汉族对高原低氧环境适应力较差,许多疾病在藏区的发病率均高于藏族。

而在桂林等地区,由于汉族与少数民族长期杂居,各民族间通婚及生活习俗趋于相似,民族特征不再突出,且受同一地理环境影响,反映在先心病的患病率上无显著差别。

大量流行病学调查结果还表明,先天性心脏病属于多基因疾病,先心病的发生是基因与环境相互作用的多因素、多途径、多阶段的复杂过程。其中遗传在决定先天性心脏病的易患上起主要作用,而其他导致先心病发生的环境危险因素有:母亲孕早期年龄偏大,父亲饮酒,母亲孕早期服用阿斯匹林、四环素类药物、避孕药,母亲孕早期接触化学类毒物,母亲孕早期患风疹、感冒。

先天性心脏病在大部分的心脏区域都能发生,可分为三个大类:紫绀型心脏病、左侧梗阻缺陷、隔膜缺陷[5]。其中,TOF 是联合的先天性心脏血管畸形,包括肺动脉口狭窄、心室间隔缺损、主动脉右位(骑跨于缺损的心室间隔上)、右心室肥大等四种情况,其中主要的是心室间隔缺损和肺动脉口狭窄[6]。本病最常见的形式是紫绀型先天性心脏血管病,婴儿混有含氧和不含氧的血液,因此身体呈现蓝色。这种紫绀型先心病在出生婴儿中的发病率为三十分之一,占有严重先心病的 10%[7]。如今先进的医学已降低了 TOF 的致死率,但是患者仍伴有长期的心功能不

全和生活不能自理等病状。

二、Notch 信号通路

在胚胎形成过程中,心脏是最早形成的器官,伴随着一系列复杂的步骤包括形态发生和分化。Notch 信号是一个高度保守的信号途径,它涉及到心脏发育中的很多步骤,有心肌分化、房室管边界形成、瓣膜发育、心室小梁形成以及流出道重塑[8]。

在哺乳动物中,Notch 信号通路由 4 类跨膜受体 (Notch1-4) 和 5 类跨膜配体 (Jagged1-2,Dll1,3,4)[8](图 1)。这两大类蛋白都是单次跨膜蛋白,在相邻的细胞间传递信号。翻译后的 Notch 受体是一个具有胞外、跨膜和胞内结构的大蛋白,并且每部分包含大量的蛋白修饰作用和蛋白相互作用的基序。在某种情况下,Notch 受体能作为未加工的蛋白表达于细胞表面。但是,更多的是通过高尔基体加工成为非共价结合的异二聚体表达于细胞表面。很多研究表明 Notch 通路通过转激活调节细胞命运,即配体表达细胞(信号细胞)激活相邻的受体表达细胞(受体细胞)。Notch 通路的激活,反过来能加强信号细胞中配体以及受体细胞中受体两者各自的表达。转激活导致水平抑制或边界形成的过程,即配体和受体表达细胞分离并拥有各自独特的细胞命运。在同一个细胞中,虽然顺式作用是非信号事件并且能通过隔绝细胞质中配体受体复合物抑制 Notch 通路,但是对于 Notch 受体和配体间的顺式作用已经明确。Notch 受体能潜在着被任何的 DSL 配体激活,但是,组织特异性表达和受体的翻译后的糖基化会产生特异性的受体-配体反应和激活。Notch 受体和配体在细胞表面的相互作用导致受体产生一些断裂的片段。金属蛋白酶肿瘤坏死因子 α 转化酶 TACE/ADAM17 参与了在膜上的第一个断裂片段的产生,第二个断裂事件则是由包含早老素 1、早老素 2、Pen-2, Aph-1, 和 nicastrin 组成的 γ 分泌酶复合物介导。最终切断 Notch 受体,释放胞内结构域 (NotchICD)。

Notch 受体一旦与配体结合,激活了 Notch 蛋白的蛋白裂解作用,将与之相连的

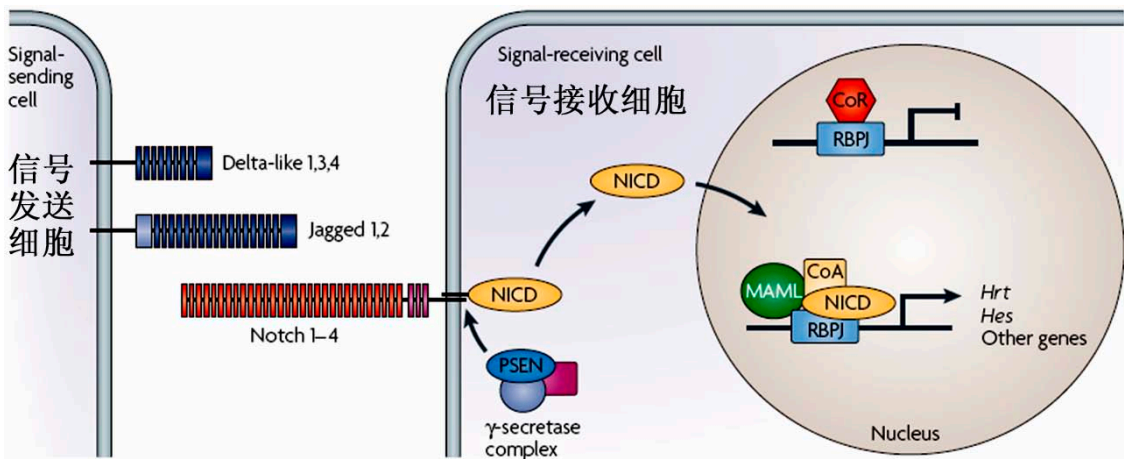


图 1 Notch 信号通路 [8] Fig.1. Notch signaling pathway

Notch 细胞内结构域(NICD)切断释放到胞浆。这步蛋白裂解作用由 γ -分泌酶复合物介导，其中 presenilin(PSEN)作为催化亚基。因此，抑制该复合物的活性或者 presenilin 的丢失都会阻止 Notch 信号通路的进行。NICD 一旦被切离便转移到细胞核中，与 DNA 结合蛋白 RBPJ 和两个辅激活因子(MAML,CoA)结合形成有活性的转录复合物。如果没有 Notch, RBPJ 能与 Notch 靶基因结合，通过结合辅抑制蛋白(CoR)成为转录抑制子。因此，Notch 信号作为转录开关，将转录抑制子 RBPJ 转化为转录激活子。

三、在心脏发育中 Notch 的靶基因

1、Hrt 基因

在心血管发育过程中，很多研究都表明那些具有基本螺旋-环-螺旋(bHLH)的转录抑制子 Hrt 是 Notch 的靶基因。已经有三种该家族的成员被证实，并且也都已经在体外实验中作为 Notch 直接的靶基因。这些基因是许多不同的团队各自发现证实，因此有很多名字，包括 Hrt, Hey, Hesr, Herp 和 CHF。所有 Hrt 的三个基因都在发育的心血管系统中表达，包括心脏、内皮细胞和血管平滑肌中。也有功能失活的遗传研究证实了它们在心脏和血管发育中的重要性。但是，关于 Hrt 的失活能够产生怎样的 Notch 相关的表型，以及哪些是 Hrt 依赖的这些关键的问题仍然存在[5]。

2、在心脏中其它的 Notch 靶基因

在心脏中，不可能所有的 Notch 活性都是依赖 Hrt 的，所以在心脏中寻找新的 Notch 靶基因仍在继续。也有很多研究都证实了 Notch 的另一些靶基因。它们包括：在内皮层中一个重要的 Notch 靶基因 EPHB2；平滑肌标记基因也有可能是重要的直接靶基因；另外，Notch 参与了心脏发育中很重要的一些信号通路，如转化成长因子 β (TGFB)-BMP、Wnt 和 Ras 通路。因此，对于这些因子和它们下游作用因子之间相互作用的研究能够为心脏发育中 Notch 功能的研究提供深远意义。

四、Notch 信号通路研究的意义

愈来愈多的研究发现 Notch 信号通路元件的突变会导致先天性的心血管疾病，可见 Notch 在心血管发育中的重要性[9-11]。其中，二叶主动脉瓣畸形(BAV)和主动脉瓣钙化是 Notch1 突变导致的最常见心脏缺陷[12-13]。有报道称，Notch1 是一些 BAV 病例中的主致基因[9]，而 Notch1 突变导致的主动脉瓣钙化可能与其参与抑制骨骼相关信号通路有关。但 Notch1 突变与 TOF 的关联性研究相对较少。Nissen 等人在 2008 年利用基因工程技术改造的缺乏 Notch1 信号通路组件的小鼠具有 TOF 表型[14]。另外 2009 年发表在 Nature Genetics 上的一项研究报道了以 CNV 预测 TOF 致病基因的方法[7]。

总之，对于 Notch 基因上多态的功能性研究是十分具有意义的。一方面，该实验涉

及了很多遗传学实验的原理和方法以及统计学的相关知识;另一方面,针对现在人类对健康的追求水平越来越高,医学也在不断地发展中,作为人类疾病与分子遗传学这一方向的研究已越发受到生物学界的重视,先天性心脏病也不例外。但是,毕竟在研究分子机制到投入使用到治病药物的开发上还有很漫长的阶段,我们和后面的人还需要更长期的努力。

参考文献:

1. Wang B, Wen Q, Xie X, Liu S, Liu M, Tao Y, Li Z, Suo P, Shen A, Wang J, Ma X(2010)Mutation analysis of Connexin43 gene in Chinese patients with congenital heart defects. *Intl J Cardiol* 145: 487-489
2. Bentham J, Bhattacharya S(2008)Genetic mechanisms controlling cardiovascular development. *Ann N Y Acad Sci* 1123: 10-19
3. Hobbs CA, Cleves MA, Melnyk S, Zhao W, James SJ(2005)Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism. *Am J Clin Nutr* 81:147-153.
4. 罗新锦(2007)国内先天性心脏病流行病学调查现状.第九届中国南方国际心血管病学术会议.
5. Bruneau BG(2008)The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature* 451:943-948.
6. van den Akker NM, Molin DG, Peters PP, Maas S, Wisse LJ, van Bremp R, van Munsteren CJ, Bartelings MM, Poelmann RE, Carmeliet P, Gittenberger-de Groot AC(2007)Tetralogy of Fallot and Alterations in Vascular Endothelial Growth Factor-A Signaling and Notch Signaling in Mouse Embryos Solely Expressing the VEGF120 Isoform. *Circ Res* 100:842-849.
7. Greenway SC, Pereira AC, Lin JC, DePalma SR, Israel SJ, Mesquita SM, Ergul E, Conta JH, Korn JM, McCarroll SA, Gorham JM, Gabriel S, Altshuler DM, Quintanilla-Dieck Mde L, Artunduaga MA, Eavey RD, Plenge RM, Shadick NA, Weinblatt ME, De Jager PL, Hafler DA, Breitbart RE, Seidman JG, Seidman CE(2009)De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet* 41:931-936.
8. High FA, Epstein JA(2008)The multifaceted role of Notch in cardiac development and disease. *Nat Rev Genet* 9:49-61.
9. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, Grossfeld PD, Srivastava D(2005)Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 437: 270-274.
10. McDaniel R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB(2006)NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the Notch signaling pathway. *Am J Hum Genet* 79: 169-173.
11. Li D, Parks SB, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Ludwigsen S, Partain J, Nixon RR, Allen CN, Irwin RP, Jakobs PM, Litt M, Hershberger RE(2006)Mutations of presenilin genes in dilated cardiomyopathy and heart failure. *Am J Hum Genet* 79: 1030-1039.
12. McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, Majumdar R, Ackerman MJ, Sundt TM 3rd(2007)Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134(2): 290-296.
13. Mohamed SA, Aherahrou Z, Liptau H, Erasmi AW, Hagemann C, Wrobel S, Borzym K, Schunkert H, Sievers HH, Erdmann J(2006)Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Biophys Res Commun* 345: 1460-1465.
14. Niessen K, Karsan A(2008) Notch Signaling in Cardiac Development. *Circ Res* 102:1169-1181.