

离子通道与人类遗传病

彭建柳

(广东教育学院生物系 广东 广州 510303)

摘要: 细胞膜离子通道结构和功能正常是细胞进行生理活动的基础,对离子通道功能具有决定性意义的特定位点的突变导致其开放、关闭或激活、失活功能异常,引起组织机能紊乱,形成各种遗传性疾病。本文从水通道蛋白,钙通道,钠通道,钾通道等多种通道蛋白引起的遗传病的现象以及机理做较深入的阐述。

关键词: 离子通道; 遗传性疾病

中图分类号: Q73, R596 **文献标识码:** A

Ion channels and human genetic diseases

PENG Jian-liu

(Biology department, Guangdong Institute of Education, Guangzhou 510303, Guangdong, China)

ABSTRACT: The normal structure and well functioning of the ion channel of cell membrane are the bases of physiological activities. The mutation of any special situs which is essential for the ion channel would result in the abnormal functioning of its opening and closing, activation and inactivation, causing disorder of the tissue and many hereditary diseases. In this thesis, phenomena and mechanism of genetic diseases caused by many channel proteins, such as aquaporin, calcium, sodium channels, potassium channel proteins, are discussed elaborately.

Key words: Ion channels; Genetic diseases

离子通道是细胞膜上具有通过和运载特定离子能力的一类重要功能蛋白质,参与许多重要的生命活动。由离子通道结构、功能改变所致的疾病称为离子通道病,虽然离子通道病概念提出不到7年,愈来愈多的研究表明其与许多人类疾病相关,是人类疾病极其重要的一部分,已证实的先天性离子通道病达数10种。据统计,仅先天性离子通道病患率在白人高达1/1000,而离子通道病基因携带者及遗传变异而造成的离子通道病易感者更是难以估计^[1]。

1 离子通道病机理

离子通道是镶嵌在细胞膜脂质双层上的特殊蛋白质大分子,构成具有高度选择性的亲水性通道,允许适当大小和适当电荷的离子通过。大多数离子通道大部分时间是关闭的,在特殊刺激下通道蛋白构象发生变化,打开的机率大大增加。体内所有细胞均具有使细胞完成特殊功能的离子通道,离子通道病(ion channelopathy, Ion channel disease, ICD)是由于细胞膜离子通道蛋白质结构和功能改变而导致的疾病^[1]。人类各器官和组织均由最基本的生命单元——细胞组成;只有细胞功能正常,才能维持人体的正常功能,而细胞的正常功能必须通过其细胞膜功能蛋白质调控 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 等离子流和受体,进行物质交流和功能表达。把细胞膜上能调控离子流的功能蛋白质称为离子通道,离子通道功能障碍导致的疾病称为离子通道病。水通道蛋白,钙通道,钠通道,钾通道等多种通道蛋白引起的遗传病就是其中的几种。

2 水通道蛋白基因突变引起的尿崩症 (diabetes insipidus, DI)

尿崩症广义是指多饮、与低比重尿和低渗尿为特征的一组综合征^[2]。目前有90%的遗传性肾性尿崩症病例是以X连锁方式遗传的,由编码V2受体的AVPR2基因突变引起该基因位于染色体Xq28;另外10%的病例是由一个位于染色体12q13,编码水通道蛋白2的AQP2基因的突变引起,以常染色体显性或隐性方式遗传性。

2.1 AQP2基因及其产物的结构与突变后功能的改变

水通道蛋白(aquaporins, AQP),是一类选择性地对水有通透性的膜糖蛋白。它们在不同的组织细胞中产生,其生理意义尚待研究。AQP在结构上与主要内在蛋白(MIP)家族成员有50%左右的同源性,故归属MIP家族。该家族成员一般由270个左右的氨基酸残基组成,具有6个跨膜区段,由细胞内2个突环、细胞外3个突环连接。其特征为该家族蛋白前12和后12的氨基酸序列相同,形成两个重复结构,每个重复结构内均有一个由3个相连氨基酸组成的NPA(Asn Pro Ala)盒。在AQP家族中,目前只发现AQP2与遗传性肾性尿崩症的形成有关。AQP2基因编码由271个氨基酸残基组成的AQP2,分子量为28968Da,与MIP有59%的同源性。其细胞外第2个突环内有糖基化位点,C末端有蛋白激酶A和C的作用位点^[3]。

AQP2基因突变,致使其在胞内的穿梭机制受损,使水通道功能缺陷,肾脏不能对AVP起反应而产生尿崩症。AQP2的基因突变可引起常染色体隐性遗传性尿崩症和常染色体显性遗传性尿崩症,他们的发病机制不同。隐性方式遗传的突变导致“功能丧失”现象,而引起显性方式遗传的突变则导致“功能获得”或“功能丧失”的现象。研究表明错误折叠和内质网

作者简介: 彭建柳, (1965-), 男, 工程师, 从事生物学教学工作
(收稿日期: 2006-04-22 接受日期: 2006-05-23)

的滞留是 AQP2 引起的隐性 NDI 的细胞分子生物学的基础^[3]。而显性 NDI 的 AQP2 突变蛋白表现为显性负向影响野生型蛋白。显性突变的 AQP2 蛋白离开内质网后能与野生型蛋白形成异源四聚体。因为显性突变蛋白被高尔基体扣留,所以异源四聚体也就陷在这里了。显性突变蛋白不是没有功能,而是通过聚合削弱野生型的行程起作用。这种阻碍充足野生型蛋白到达集合管顶膜的作用是显性遗传 NDI 的“功能丧失”现象的大体机制,而隐性 NDI,突变的 AQP2 被内质网捕获不能与野生型聚合。

2.2 应用前景

遗传性尿崩症是一种以多饮、多尿和脱水为主要特征的较为严重的泌尿系统疾病,目前的研究显示与血管加压素 V2 受体和水通道 AQP2 基因的突变有关。NDI 患病较少但是病情较重,治疗困难,且儿童比成人多见,在我国较少报道。目前全球已经积累了很多的药物治疗经验。由于尿崩症多在婴幼儿时期发病,如果患者不能及时得到诊断和治疗,可能出现严重智力发育迟缓,甚至由于严重的高钠血症死亡。而对于明确诊断的患者给予适当的低钠饮食配合噻嗪类药物,大多数病例可以避免严重的智力障碍及脱水等严重的并发症。由于 NDI 的治疗和预后特点,如能及早的对其诊断和治疗,患者基本可以维持正常的生活,因此,遗传性尿崩症的早期诊断尤为重要。对于 NDI 患者进行 AQP2 基因和 AVPR2 基因突变的筛查是肾性尿崩症基因诊断的主要方法。通过对与发病相关的 AQP2 和 AVPR2 基因的序列分析,不仅有利于阐明遗传性尿崩症的发病机理和分子遗传学特征,而且会为遗传性尿崩症的诊断和治疗研究奠定重要基础,加速基因治疗的发展进程,同时也会为遗传性尿崩症的全球流行病学研究提供资料^[4]。

3 钙通道引起的人类遗传病

细胞膜上的离子通道在保持细胞内外的离子浓度和信号传导起着重要作用。钙通道不仅调节 Ca²⁺ 跨膜运动的速度和量,而且参与一系列 Ca²⁺ 依赖性生理活动,包括肌肉收缩,激素和神经递质的释放以及细胞内的信号传导。大多数离子通道基因的突变所致的功能异常会引起神经肌肉功能的失调。迄今,已发现 7 种人类遗传病与钙通道基因的突变有关。P/Q 型电压门控钙通道(CACNLIA4)不同类型的突变导致家族性半身不遂伴偏头痛、发作性共济失调 2 型和脊髓小脑共济失调 6 型;L 型电压门控钙通道 α1S 亚基的突变导致常染色体显性遗传的低钾周期性麻痹;定位于 Xp11.23 的钙通道 α1 亚单位 F 型的突变导致不完全 X-连锁先天性夜盲;钙释放通道 ryanodine 受体的突变导致中央轴空症、恶性高热。钙通道的突变引起疾病有 3 种机制:(1)功能增强,因改变的通道蛋白质活性异常增加;(2)功能丧失,功能性通道蛋白质的量不足以维持正常细胞功能;(3)显性负效作用,突变的蛋白质干扰正常蛋白质活性。形成通道孔的亚基突变会引起功能异常,通道辅助性亚基的突变也会导致通道功能障碍。

小鼠钙通道 β4 亚基 Cdhb4 基因的移码突变可致小鼠淡漠表型,小鼠钙通道 γ 亚基 Cacng2 基因内含子 2 中插入一个早期转座子致失神性癫痫,故我们推测,人 CACNG3 基因的突变

也可能导致通道功能障碍。CACNG3 基因的表达研究示其仅在脑组织和视网膜中表达,我们推测 CACNG3 基因突变可能与中枢神经系统遗传疾病和视网膜病变有关^[5]。

3.1 CACNLIA4 基因

3.1.1 家族性偏瘫型偏头痛 (familial hemiplegic migraine, FHM): 该病呈常染色体显性遗传,发作常于儿童期或青年期,典型者头痛伴有偏瘫先兆,为短暂性偏瘫,持续数小时至数天,可伴发眼颤,共济失调和小脑萎缩等。目前已发现了 4 种 CACNLIA4 的错义突变,即 Arg192Gln, Thr666Met, Val714Ala 和 Ile800Leu,这些突变可能通过改变电压敏感性、离子选择性或渗透性、通道失活等影响钙通道功能,从而引起临床症状^[6]。

3.1.2 发作性共济失调 II 型 (episodic ataxia type II, EA- II): 此病是常染色体显性遗传病,表现为共济失调、眼颤、构音不清和眩晕,可呈进行性眼颤和小脑萎缩常见,儿童后期或青年期发病,常因应激、运动或疲劳诱发,持续数小时至数天,约 50% 患者有偏头痛症状,包括基底动脉型偏头痛,临床上严重者可表现失神发作、严重的共济失调和早亡,与发作性共济失调 I 型比较,无肌纤维颤搐。该病用醋氮酰胺治疗有效。本病已发现 CACNLIA 基因的一种缺失突变 4073delC 和一个影响到第 24 位内含子 5' 拼接位点的 G-A 改变,这两种病均导致翻译提前终止,产生截短蛋白^[7]。

3.1.3 脊髓小脑共济 VI 型 (spinocerebellar ataxia VI, SCA VI): SCA 为常染色体显性遗传病,共 8 型,临床表现为慢性进行性全小脑功能障碍,多于成年发病,可伴或不伴认知功能、眼、锥体外系和周围神经受累。该病病理机制是由于基因编码区内编码多聚谷氨酰胺的 CAG 三核苷酸重复序列异常扩增所致。在 SCA VI 家系中 CACNL1A4 基因编码区内 CAG 三核苷酸重复从正常的 4~6 个增加至 21~27 个,临床上于 40~50 岁发病,表现为眼颤、构音困难、肢体和步态共济失调、振动觉和位置觉损害等,晚期可出现吞咽困难,影像学显示小脑萎缩^[8]。

3.2 CACNLIA3 基因

1993 年, Drouet 等通过原位杂交,将 L 型电压门控钙通道 1S 亚单位(CACNLIA3, 也称 CACNLIA1S) 定位于 1q32。1996 年, Hogn 等确定了 CACNLIA3 基因的结构,该基因长 90kb,含 44 个外显子,编码 1873 个氨基酸残基,该基因的突变与低钾性周期性麻痹(hypokalemic periodic paralysis, HPP) 相关。HPP 呈常染色体显性遗传,儿童或成年早期发病,为发作性躯干和肢体无力,持续数小时或数天,延髓肌、呼吸肌和心肌通常不受累,发作时常伴血清钾降低,补钾和醋氮酰胺治疗有效^[9]。

3.3 CACNAIF

1998 年, Bech- Hansen 和 Strom 等同时在位于 Xp11.23 的钙通道 α1 亚单位 F 型(CACNAIF) 中找到导致不完全 X-连锁先天性夜盲的致病突变基因。CACNAIF 基因长 28kb,含 48 个外显子,编码 1903 个氨基酸残基,已发现的致病突变有: Gly369Asp, Arg508Gln, Arg958X, 3133insC, Arg1049Tyr, del3658-3669, G1348X, Leu1364His, Lys1591X, Asp341delC, Arg830X, Leu991insC, Ile1159delC, Arg1234X, Tyr1386X。

3.4 RYR1

1993 年, Trask 等通过 FISH 将 RYR1 等与 19q12.1。1996 年, Phillips 等鉴定了该基因的基因组结构,该基因长 160kb,含 106 个外显子,编码 5038 个氨基酸残基,其不同类型突变导致

以下遗传病。

3.4.1 中央轴空症 (central core disease, CCD): 该病是一种先天性非进行性常染色体显性遗传性肌病, 临床特点是婴儿或儿童期出现肌张力低下和近端肌无力, 腱反射减弱或消失, 骨骼肌和心肌异常, 易出现恶性高热, 目前发现的致病病变为 Arg248Gly, Ile403Met 和 Arg2163His。

3.4.2 显性突变引起钙通道病通常有 3 种机制: (1) 功能增强, 因改变的通道蛋白质活性异常增加, 如低钾型周期性麻痹和家族性偏瘫性偏头痛的错义突变均属于此种; (2) 功能丧失, 功能性通道蛋白质的量不足以维持正常细胞功能, 如发作性共济失调 II 型由于多肽链过早终止, 不能产生功能性蛋白质; (3) 显性负效应, 突变的蛋白质干扰正常蛋白质活性, 常发生在多聚体蛋白, 如 SCA6 异常的 $\alpha 1A$ 亚单位可能干扰了 P/Q 通道的装配^[10]。

3.5 发作性共济失调 I 型(EA1) 研究进展

发作性共济失调(episodic ataxia, EA) 是一类少见的常染色体显性遗传病, 主要表现为自限性小脑功能障碍几乎不伴固定的或进行性神经功能异常。近年来, 家族基因连锁分析及电生理学研究发现此类疾病是由编码离子通道的基因突变造成。并依据基因定位及伴发症状分为以下几类: (1) 发作性共济失调 I 型(EA1): 发作性共济失调伴肌纤维颤搐(EA/myokymia), 其基因定位于 12p13, 为编码钾离子通道的基因突变; (2) 发作性共济失调 2 型(EA2): 发作性共济失调伴眼球震颤(EA2/nystagmus), 是位于 19p13 编码钙离子通道的基因突变造成; (3) 阵发性舞蹈手足徐动症伴发作性共济失调(paroxysmal choreoathetosis with episodic ataxia) 基因定位于 1p 上, 与钾离子通道有关。发病机制为:

3.5.1 各种基因位点变异: 基因连锁分析及定位克隆发现 EA1 是由于 KCNA1 基因突变引起。该基因位于 12p13 上, 编码电压门控钾离子通道 KV1.1 α 亚单位。缺失该基因的小鼠可表现明显的神经肌肉传导体温敏感性, 并在紧张的状态下出现突触前膜的过度兴奋, 与人类 EA1 的症状相似。在果蝇体内, 已克隆出 shaker, KvLQT1 和 ether a go g(eag) 3 个钾离子通道基因。人类的 KCNA1 与 shaker 相对应。BOLAND 把 EA1 的 7 个突变位点(Val234Phe, Phe244Cys, Thr284Met, Arg297Ser, Phe307Ile, Glu395Asp 及 Val478Ala) 导入果蝇的 shaker 基因中, 并将其 RNA 注射到蟾蜍卵中, 发现它们均能表达钾离子通道蛋白。这些钾通道整体电流较野生型的明显减低。其中大多数突变能通过改变去极化、超极化的电压, 不同程度地影响激活、失活的门控电压。从而得出 EA1 的基因突变改变钾通道功能是通过以下两种机制: (1) 减少钾通道在细胞上的表达; (2) 改变钾通道激活、失活的门控电压。并提出以下假说: EA1 的基因突变表达的钾离子通道能执行正常功能, 在特定的条件下, 暴露了某种分子病理变化(包括未知的细胞因子或离子通道修饰物) 改变了钾离子通道的功能, 影响了激活、失活, 继而影响静息膜电位、复极、动作电位发生的频率及其他离子通道的活性和功能, 引起一系列临床症状。

3.5.2 1996 年 Ophoff 等发现 EA2 是由于编码 P/Q 型钙离子通道 Cav2.1 $\alpha 1$ 亚单位的基因 CACNA1A 突变造成。该基因位于 19p13, 在 D19S216 和 D19S215 之间, 由 300kb 的 47 个外显子组成。Fletcher 等观察到 CACNA1A 基因敲除的裸鼠出现共济

运动失调、姿势性肌张力障碍和晚发的小脑神经元变性。进一步验证了 Ophoff 的发现。Cav2.1 由 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β 、 γ 和 δ 亚单位组成。 $\alpha 1$ 亚单位包括 4 个区域, 每个区域相当于钾通道的 1 个 α 亚单位。这 4 个区域对称排列形成钙通道孔。P/Q 型钙离子通道主要表达于小脑和脑干神经元以及神经肌肉接头的突触前膜。其功能是通过与其他一些受体调控蛋白和神经递质的相互作用来调控。钙通道的功能障碍可使钙离子异常进入, 最终可以致线粒体内钙聚积, 能量衰竭, 神经元死亡, 如小脑萎缩。对 EA2 家系的基因分析, 发现了 CACNA1A 基因的许多突变形式, 包括 4270 + 1G \rightarrow A, 4110C \rightarrow T, 4914C \rightarrow T, 4073Cdel, 3689Cins 及 3' 端 CAG 扩增等。这些突变为无义突变或移码突变, 使多肽链的合成提前终止, 产生长度不一的截短蛋白。这种截短蛋白的作用机制目前尚不清楚。95000D $\alpha 12.1$ 蛋白是 CACNA1A 基因在生理条件下产生的一种截短蛋白, 由 Cav2.1 $\alpha 1$ 亚单位的两个区域组成。Jyothi 研究发现, 两个 95000D $\alpha 12.1$ 重组蛋白可以与 β 亚单位结合成复合物, 固定在浆膜上, 起到电压感受器及抑制 P/Q 型钙离子通道电流的作用。这提示 EA2 在病理条件下, 产生的截短蛋白可能具有某种生理功能或对 P/Q 型钙离子通道有抑制作用。截短蛋白可通过这种功能或对 P/Q 型钙离子通道的不适当的抑制而产生症状。此观点有待于进一步验证。

3.5.3 阵发性舞蹈手足徐动症伴发作性共济失调, 其基因突变位于 1p 上, 在 D1S476~ D1S443 之间 2cM 区域, 为编码钾离子通道的基因^[11]。

4 钠离子或钾离子通道蛋白异常引起的遗传病

心血管离子通道病大致可分为遗传性和获得性两大类。遗传性离子通道病如长 QT 综合征(LQTS), Brugada 综合征(BS), 先天性传导系统病(CCD), 特发性心室颤动(IVF), 家族性病态窦房结综合征(SSS) 和心房颤动(AF) 等由特定的基因缺陷而导致的疾病; 获得性心血管离子通道病诸如扩张性和肥厚性心肌病, 高血压病和动脉硬化、冠心病等, 是离子通道异常一遗传因素和环境因素共同或相互作用而致的疾病^[12]。

遗传性 LQTS 为一遗传性离子通道疾病, 是由于编码跨膜钠离子或钾离子通道蛋白的基因突变降低了除极时钠离子内流活性, 或者使复极时钾离子外流迟缓, 导致除极后过程延长和复极弥散, 两者共同作用形成了此综合征的表现^[13]。

4.1 SCN5A 钠通道病致室性心律失常的分子机制

异常而不均一的复极化被认为是许多心脏离子通道病室性心律失常的基础。动作电位延长、心脏复极化的不稳定性增加, 可导致 QT 间期的特征性延长。这些个体易诱发不稳定复极化所致的快速性室性心律失常, 常常导致以心脏猝死为首发临床表现的疾病。通过分析哺乳动物细胞或蛙卵细胞表达的突变离子通道电生理学特征的研究, 人们将钠通道基因 SCN5A 突变分为“功能增强”(Gain of Function) 和“功能降低”(Loss of Function)。前者以 LQT3 为代表, 而后者以 Brugada 综合征和 ICCD 为代表。“功能增强”表现为钠内流(钠电流) 增加和失活延迟, 而“功能降低”表现为钠内流(钠电流) 降低和失活加速。对前者的解释为基因表达增加, 后者为表达降低。

二者均可导致快速室性心律失常和缓慢窦性心律失常,后者是导致传导障碍的主要原因。在体外系统异源表达系统对SCN5A的变异进行功能鉴定,建立了基因变异和表型之间的联系:即在长QT综合征的患者中SCN5A基因变异导致钠通道功能增强,内向电流增加,从而QT间期延长;在Brugada综合征或进行性传导障碍的患者情形相反,而被定义为钠通道功能降低。然而,这种简单基因型表现型关系的解释并不能解释重叠表型,即SCN5A基因的有些突变型导致的混合表型,表现为Brugada综合征和长QT综合征两种表型,或表现为Brugada综合征、长QT综合征、进行性传导障碍多种表型重叠。Ins(1975年)的体外功能研究表明,在心率慢时,这种变异干扰了钠通道的快速失活,导致动作电位平台期持续钠内流、心脏复极延长、心率减慢。同时,在心率快时,它增强了缓慢失活,使钠通道复原延迟。但需要指出的是,这种来自于体外表达系统实验对临床表型的预测具有明显局限性。这种模式利用完全不同于心肌细胞的表达系统培养哺乳类动物细胞系,一些关键蛋白如胞内连接、第2信使、膜受体和其他一些在生理环境下与临床表现相关的关联蛋白不存在。另外突变基因与细胞内外环境的相互作用,深刻影响突变基因的功能。基于这些,不难理解为何我们不能将基因突变与患者的临床表现联系起来。个别研究尝试在模型中加入另一个可能影响表型的因素,试图更深刻了解基因变异所产生的结果。

Baroudi等最早研究多态现象和遗传变异之间的相互作用对功能的影响,他们发现T1620M的变异单独表达造成心脏钠通道门控通道异常,而如果在tsA201细胞中和SCN5A基因共同表达这种变异将影响蛋白质运输,导致内质网运输活动停滞。Ye等最近研究表明,SCN5A基因中H558R的多态性,能够恢复通常状态下与LQTS表型相关的M1766L变异性蛋白的运输和电流。最近建立的KPQSCN5A敲除杂合子鼠模型的研究,将为进一步阐明这方面的机制提供好的系统。

SCN5A^{-/-}鼠模型代表了有LQT3表型的患者的基本特征,明确了这种老鼠模型心室肌细胞的电生理学特征,与野生型细胞相比,变异的细胞表现出动作电位显著延长、钠离子密度增加以及延迟电流。另外,后去极化型动作电位在一些变异心室肌细胞中存在(20%的已测肌细胞)。利用动作电位膜片钳技术,我们发现在平台期和复极化后期延迟电流导致第2次大的钠离子内流,这表明延迟电流的触发活动是钠通道病室性心律失常的关键机制。很明显,对不同类型的心室肌细胞(如心外膜、心内膜和两者间肌细胞)延迟电流的特点、分布、调节(细胞间或第2信使)以及它与室性心律失常原因的联系进行研究,有助于进一步阐明SCN5A钠通道病致心律失常发生的机制。SCN5A基因功能降低的变异将导致无功能的通道组合或通道失活,这些变异导致动作电位0期有效钠电流减少。如Brugada综合征与长QT综合征相反,其钠通道表现为功能降低。现有的研究表明这种综合征是一种纯粹或部分性钠通道半等位基因缺乏。现在还没有关于部分钠通道缺陷致室性心律失常的直接证据。有一种假设认为关键的异常存在于复极化过程中:钠通道失活快,但之前它触发了动作电位平台期,并将其维持了几毫秒,直到钙离子通道发挥功能。 i_{to} 在心外膜表达丰富,同时开启并且对抗去极化(通常状态下

引起动作电位早期复极的切迹)。因此,早期平台期是钠通道和 i_{to} 相互平衡。钠通道密度降低而 i_{to} 变强可能引起过早复极化,导致短动作电位。在心外膜 i_{to} 表达显著,如果这种短动作电位比内部心室层容易发生,那么正常的去极化的内层心肌细胞就能再兴奋过早复极化的心外膜肌细胞。其基本特征就是由于 i_{Na} 和 i_{to} 跨壁分布的不平衡导致心室肌跨壁不同步复极。因此认为钠通道电流($I_{NaTotal}$)具有跨室壁差异性,而晚钠电流($i_{Na,late}$)跨室壁差异性更可能是室性心律失常的基础。遗传和(或)是获得性钠通道表达或门控特征的改变导致心脏复极不稳定,从而引起室性心律失常。钠通道是动态的分子,随着心肌电活动的改变其结构不断改变。SCN5A的遗传性变异(LQT综合征和Brugada综合征),常常可以改变电压依赖的钠通道构象变化——通道失活,引起通道关闭和(或)失活减慢(功能增强)或者通道关闭和(或)失活加速(功能降低)。这些也能由遗传或获得性因素引起^[14]。

4.2 钠通道基因功能缺陷所致的窦房结功能障碍

病窦综合征主要表现为窦性心动过缓、窦性停搏、窦房传导阻滞等症状,在世界范围内,它常是起搏器置入后最常见的临床表现。它的发生机制是否包括自主性异常、传出阻滞或房内传导或兴奋障碍,仍有待确定。病窦综合征可能与一些潜在心脏疾病有关,在任何年龄都可以发生,但最常见的还是没有明显心脏疾患的老年人。近来,已在病窦综合征患者中检测到编码心脏离子通道基因的突变如HCN4、SCN5A。Benson等选取不同家庭的10个在10岁之前就被诊断为先天性病窦综合征的患者,将SCN5A基因作为候补基因进行观察,有50%的患者被发现有杂合状态的SCN5A基因变异,由此表明,先天性病窦综合征可能是心脏离子通道异常。在其中3个家庭,表型的遗传是常染色体隐性遗传和完全外显率。变异携带者并无症状,但有的有潜在性心脏传导系统疾病的亚临床表现(如I度房室传导阻滞)。通过对稳定的哺乳动物的变异通道进行分析,Benson等发现在6种变异中有2种与先天性病窦综合征的无功能性离子通道有关,其余的变异造成或轻或重的功能障碍,推断离子通道的功能丧失或严重损害导致某些种类的先天性病窦综合征心肌细胞兴奋性降低。有趣的是,在这些家庭中,有3种先天性病窦综合征相关的复合基因型成对出现,包括1个无功能或严重受损的等位基因,产生的轻微的生物物理学表型的变异。这些观察表明,虽然有功能障碍,但是残留的有活性的心肌细胞离子通道仍存在。

Schulze Bahr等和Benson等进行了家族性窦性心动过缓综合征与基因异质性之间的联系的研究,表明房性心动过缓、房性静止、希氏传导时间延长以及在少数荷兰家系中年龄在30、40岁左右就可发病等,都可以归因于对变异的杂合SCN5A基因和连接蛋白Cx40启动子的共同继承。单独的SCN5A等位基因的缺乏与临床表型比较,是对优先双基因遗传这个观点的支持。Schulze Bahr等在1个年龄为50岁的病例中发现,起搏通道If电流的变异的特征为缓慢性心律失常、变时性机能不全和间歇性心房颤动。生物物理学研究表明野生型通道HCN4基因的变异导致显性负性频率效应。生物物理学特征不断变化的If like的电流也已被鉴定出来。这些发现表明窦性心动过缓存在不同的基因和分子机制。(下转第68页)

- 感器技术, 2004, 23(2): 1- 3
- [5] 漆红兰, 张成孝. 纳米粒子在电化学 DNA 生物传感器研究中的应用[J]. 化学进展, 2005, 17(5): 911- 915
- [6] Schasfoort RB, Proteomics- on- a- chip: the challenge to couple lab- on- a- chip unit operations [J]. Expert Rev Proteomics. 2004, 1(1): 123- 32
- [7] Orazio PD, Biosensors in clinical chemistry[J]. Clin Chim Acta. 2003, 334: 41- 69
- [8] Tumer FF. Biosensors - Sense and Sensitivity [J]. Science, 2000, 17, 290: 1315- 1317
- [9] Joerg A, Grunwald T, Nebling E, et al. Electrical biochip technology - a tool for microarrays, and continuous monitoring [J]. Anal Bioanal Chem, 2003, 377: 521- 527
- [10] Gooding JJ, Wibowo R, Liu J, et al. Protein electrochemistry using aligned carbon nanotube arrays [J]. J Am Chem Soc, 2003, 125: 9006 - 9007
- [11] Lacher NA, Garrison KE, Martin RS, et al. Microchip capillary electrophoresis/ electrochemistry [J]. Electrophoresis, 2001, 22(11): 2526 - 36
- [12] Nebling E, Grunwald T, Albers J, et al. Electrical Detection of Viral DNA Using Ultramicroelectrode Arrays [J]. Anal. Chem. 2004, 76: 689- 696
- [13] 朱建中, 张国雄. 生物电化学传感器的微型化集成化和智能化 [J]. 科技通讯, 1994, (1): 54- 60
- [14] Yon Hin BFY, Sethi RS, Lowe CR. Multi- analyte microelectrode biosensors [J]. Sensors & Actuators B, 1990, 1: 550- 554
- [15] Zhu Jianzhong, Wu Jiali, Tian Chengyun, et al. Microarray H₂O₂ electrode as base elements of high response glucose sensors [J]. Sensors & Actuators B, 1994, 20: 17- 22
- [16] Dill K, Montgomery DD, Ghindilis AL, et al. Immunoassays based on electrochemical detection using microelectrode arrays [J]. Biosensors and Bioelectronics 2004, 20: 736- 742
- [17] Wang J. Nanoparticle- based electrochemical DNA detection [J]. Anal. Chim. Acta, 2003, 500: 247- 257
- [18] P Liepold, H Wieder, H Hillebrandt, et al. DNA- assays with electrical detection: A label- free low cost technology routine use in life sciences and diagnostics [J]. Bioelectrochemistry, 2005, 67: 143- 150
- [19] He W, Yang QJ, Liu ZH, Yu XB, et al. DNA Array Biosensor Based on Electrochemical Hybridization and Detection [J]. Analytical Letters, 2005, 38: 2567- 2578
- [20] Richter MM, Electrochemiluminescence (ECL) [J]. Chem Rev, 2004, 104(6): 3003- 3036
- [21] Marquette CA, Thomas D, Degiuli A, et al. Design of luminescent biochips based on enzyme, antibody, or DNA composite layers [J]. Anal Bioanal Chem, 2003, 377: 922- 928
- [22] Park SJ, Taton TA, Mirkin CA, Array- based electrical detection of DNA with nanoparticle probes [J]. Science, 2002, 295: 1503- 1506
- [23] Popovtzer R, Neufeld T, Biran D, et al. Novel integrated electrochemical nano- biochip for toxicity detection in water [J]. Nano Lett, 2005, 5(6): 1023- 1027
- [24] 廖鹏飞, 夏金兰, 聂珍媛, 等. 磁性微球的制备及在生物分离应用中的研究进展 [J]. 生物磁学, 2005, 5(4): 47- 51

(上接第 62 页)

4.3 自主神经系统介导心律失常的机制

控制心脏收缩节律和强度的自主神经系统由交感神经系统和副交感神经系统两部分组成, 这是心血管系统的基本特征。自主神经系统在介导长 QT 综合征中的作用是非常明确的, LQT1 的患者大多数 (62%) 在运动过程中出现晕厥、心脏停搏、猝死症状, 仅 3% 是在休息或睡觉时出现症状。而 LQT2 和 LQT3 的患者较少 (13%) 在运动中出现症状, 而较多 (29% 和 39%) 在休息和睡眠时出现症状。Brugada 综合征常发生于睡眠中, 故被称为睡眠死亡。自主神经系统在离子通道病心律失常中的机制至今不清楚。LQT3 型心脏事件可以发生于交感神经兴奋时 (运动, 13%) 也可以发生于副交感神经兴奋时 (睡眠)。有人认为 cAMP 依赖的蛋白激酶 (PKA) 可能在 LQT1 型心律失常中起重要作用。当交感神经兴奋时, KCNQ1 或 KCNE1 变异者有发生致死性心律失常的高风险, 很明显, 这是通过 cAMP 由蛋白激酶旁路介导的。对于自主神经系统介导 SCN5A 型离子通道病的机制所知甚少, 植物神经通过何种机制而诱发介导钠通道病致死性心律失常, 植物神经兴奋影响钠通道的机制目前尚不清楚, 这些均有待进一步研究。对 SCN5A Δ/+ 和 SCN5A +/- 鼠模型的研究, 对阐明钠通道病和心律失常相互关系的机制, 以及开发针对这种疾病的有效治疗措施均有意义^[15]。

离子通道的研究已成为生命科学中一个重要的领域, 很有可能其他一些遗传异常最终也被证实是离子通道疾病, 如同时给予相应的基因治疗或其他干预措施, 将导致遗传性疾病诊断和治疗的巨大变化。

参考文献

[1] 李俊敏, 刘朝晖, 尚忠林. 细胞膜上的离子通道 [J]. 河北师范大学

学报 (自然科学版), 2005, 29(5): 519- 522

- [2] 余瀛鳌. 中医临床文献研读点津 [J]. 中医文献杂志, 2006, 1: 2- 5
- [3] 刘彦华, 才丽平. 肾脏 AQP2 表达及穿梭调节的分子机制 [J]. 国外医学生理病理学分册, 2004, 24(5): 463- 466
- [4] 李洪军, 王颖, 王伟, 等. 基因突变与遗传性肾性尿崩症 [J]. 中国实验诊断学, 2005, 9(3): 472- 473
- [5] 夏家辉, 张华莉, 廖晓东, 等. 人神经元电压门控钙通道 γ -3 基因的克隆 [J]. 科学通报, 2000, 45(12): 1284- 1285
- [6] 张月华, 吴希如. 钙离子通道与人类遗传病 [J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(7): 547- 550
- [7] 许贤平, 杨晓苏. 偏头痛与离子通道 [J]. 中华医学杂志, 2005, 85(12): 859- 861
- [8] 夏圣梅, 孙洪波, 郭枫, 等. 遗传性共济失调的头部 MR 影像 1 例 [J]. 中国医学影像技术, 2005, 21(3): 494
- [9] 汤熙翔, 夏家辉. 钙通道与人类遗传病 [J]. 国外医学遗传学分册, 2000, 23(3): 134- 136
- [10] 王维治, 黄煜敏. 钙通道与神经肌肉疾病 [J]. 中华神经科杂志, 1999, 32(2): 111- 113
- [11] 毕建中, 王萍, 李大年, 等. 发作性共济失调与离子通道病的研究进展 [J]. 中华神经科杂志, 2004, 37(6): 569- 570
- [12] 崔长琼, 陈新. 积极开展心血管离子通道病的基础和临床研究 [J]. 中华心律失常学杂志, 2004, 8(6): 325- 326
- [13] 范珊, 栗建国, 雷江文, 等. 长 QT 间期综合症的分析 [J]. 云南医药, 2004, 25(6): 509- 510
- [14] 葛郁芝, 周萍, 吴志婷. 遗传性心律失常疾病及治疗 - 心律失常离子通道蛋白质转运的分子生物学 [J]. 中国心血管病研究杂志, 2006, 4(3): 236- 239
- [15] 雷鸣, 孙思. 钠离子通道病致心律失常的机制研究进展 [J]. 临床心血管病杂志 (china), 2005, 21(4): 246- 248