

GALNT2 基因多态性与血脂及心血管疾病关系的研究进展

包金兰 综述, 张玉玲 审校

(中山大学孙逸仙纪念医院心内科, 广东省广州市 510120)

[关键词] GALNT2; 基因多态性; 高密度脂蛋白; 甘油三酯; 冠心病

[摘要] GALNT2 基因属于多肽-N-乙酰氨基半乳糖转移酶家族(简称 GalNAc-Ts), 其主要功能是参与 O-糖基化的第一步反应。目前最新 GWAS 研究报道 GALNT2 基因单核苷酸多态性可影响高密度脂蛋白胆固醇及甘油三酯水平, 是心血管疾病易感基因之一。因此 GALNT2 的功能、遗传差异及与心血管疾病的联系将成为今后研究的一个热点。本文较全面的阐述了 GALNT2 的生物学特性、功能以及 GALNT2 基因多态性与心血管疾病的联系。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research Progress of the Relationship of GALNT2 Gene Polymorphism with Lipids Levels and Cardiovascular Diseases

BAO Jin-Lan, and ZHANG Yu-Ling

(Department of Cardiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

[KEY WORDS] GALNT2; Gene Polymorphism; High Density Lipoprotein Cholesterol; Triglyceride; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] GALNT2 is a key member of polypeptide:N-acetylgalactosaminyltransferase family (GalNAc-Ts), and recent GWAS based epidemiological study reveal that its polymorphism can interrupt HDLC and TG levels in blood, and is significantly associated with cardiovascular disease. GALNT2 participates in the first step of O-linked glycosylation and is regarded as a cardiovascular disease susceptible gene recently. Therefore, its function and genetic difference as well as the relationship with cardiovascular disease will become a hot research point in the future. This review will focus on the recent advances in research of its biological characteristics, functions, gene polymorphisms and relationship with lipids levels and cardiovascular disease.

血脂代谢紊乱是导致心血管疾病的主要原因之一, 研究表明心血管疾病在我国的发病率有逐年增加趋势^[1]。GALNT2 参与 O-糖基化反应, 近年多个 GWAS 研究发现 GALNT2 基因多态性与高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)和甘油三酯(TG)水平有相关性, 但在不同人群及种族中所得结果不同, 甚至相反。本文将对与血脂水平及心血管疾病相关的 6 个 GALNT2 基因多态性位点作一综述。

1 GALNT2 基因结构与基因多态性

GALNT2 基因位于 1 号染色体 1q41-42 区, 基因全长 214920 bp, 由 16 个外显子和 15 个内含子组

成。它的编码区有 1713 对碱基, 编码分子量为 64729 Da, 含 571 个氨基酸的多肽-N-乙酰氨基半乳糖转移酶 2 (GalNAcT2)^[2]。GalNAcT2 是多肽-N-乙酰氨基半乳糖转移酶家族(简称 GalNAc-Ts)的一员^[3], 由 N-末端催化区和 C-末端蓖麻样凝集素结构域连接而成^[4], 它参与粘蛋白 O-糖基化的第一步反应^[5], 以 UDP-GalNAc 作为核苷酸供体底物^[6], 将 GalNAc 基团转移至受体蛋白质多肽链特定序列的 Ser 或 Thr 羟基上, 从而合成 O-聚糖^[7]。GalNAcT2 有 EA2、Muc5AC、Muc1a、Muc1b 等多个肽受体^[8,9], 故很可能参与 IgA1 铰链区的 O-糖基化反应^[10]。GALNT2 广泛分布于肾脏、胰腺、胃、肠及结肠等多种器官中^[4]。且亚细胞定位显示, 它主要位于高尔

[收稿日期] 2011-09-15

[作者简介] 包金兰, 硕士研究生, E-mail 为 baojinlan2008@163.com。通讯作者张玉玲, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事血脂与动脉粥样硬化的基础与临床研究, E-mail 为 zhangyuling@yahoo.com.cn。

基体的中间潴泡和反式潴泡中^[11]。

在文中叙述的 6 个位点均位于 GALNT2 基因第一个内含子中,其突变情况如下:rs4846914 位点 G/A 突变,rs2144300 位点 C/T 突变,10489615 位点 A/G 突变,rs2296065 位点 T/C 突变,rs12726525 位点 G/A 突变,rs1321257 位点 G/A 突变。

2 GALNT2 基因多态性与血脂水平

2.1 rs4846914 位点与血脂水平

在欧洲人群研究中,对该位点研究较多。Kathiresan 等^[12]对 DIG、MDC-CC、FINRISK97 及 NORDIL 队列的 Meta 分析中报道,该位点与 HDLC 水平呈负相关,而与 TG 水平呈正相关;在 Kathiresan 的另外一个 GWAS 研究中也报道了该位点与 HDLC 的相关性^[13];Willer 等^[14]对 8816 名来自 3 个不同 GWAS 队列的 Meta 分析中报道该位点与 HDLC 水平密切相关;宾夕法尼亚大学一项对 HDLC 水平与基因多态性的相关性研究中,Edmondson 等^[15]对来自 Penn-CC、Penn-RC、MONICA/KORA 及 GRAPHIC 队列的 7850 名受试者的 Meta 分析中发现该位点与 HDLC 水平呈正相关;在芬兰 NF-BC1966 队列中进行的研究表明,该位点与 HDLC 水平呈负相关,但与 TG 水平并没有相关性^[16];对瑞典 MDC-CC 队列中 4594 名正常人血浆脂蛋白及亚群的分析中发现,该位的点突变与大 HDL (HDL-L)、小 LDL (LDL-S) 和大 LDL (LDL-L) 水平密切相关^[17];但在对有 2415 名受试者参与的 Penn-CC 研究中并没有发现 GALNT2 基因多态性位点与 HDLC 水平的关联性^[15]。

在欧洲以外其他种族人群的研究中也有对该位点的相关报道。对 4464 名美洲黑人进行的 JHS 研究中没有发现该位点与脂蛋白及血脂水平有明显的相关性^[18];在新加坡进行的 HS98 研究也报道该位点与 HDLC 及 TG 均没有相关性^[12];在加拿大开展的 SHARE 研究中也并没有发现该位点与 HDLC 水平有相关性^[19];在有 2932 位受试者参加的新加坡马来族人群研究中报道该位点与 LDLC 有轻微的相关性^[20]。

2.2 rs2144300 位点与血脂水平

Willer 等^[14]对 6 个队列(分别是 FUSION、DGI、SardinIA、ISIS、HAPI 和 SUVIMAX 队列)分两次分别对 8656 名及 11406 名受试者的 Meta 分析中报道,该位点与 HDLC 水平呈负相关,但并没有发现该

位点与 TG 水平有相关性。在宾夕法尼亚大学的研究中,Edmondson 等^[15]对 4 个队列的 Meta 分析中报道该位点也与 HDLC 水平呈正相关。Nakayama 等^[21]在一项来自 88 个诊所或医院,有 21010 位日本人(包括正常体检者、高血压、糖尿病、血脂异常、中风、心肌梗死、COPD、慢性肾衰或肝炎的患者)参与的大型人群研究中发现,该位点与 HDLC 及 TG 水平呈明显相关性;当除去血脂异常患者后,该位点与 TG 水平相关性明显增强;当排除接受治疗的血脂异常患者后,该位点与 HDLC 的相关性也明显增强。在意大利对 1155 名老年心肌梗死患者中进行的 InCHIANTI 研究中报道,rs2144300 位点与 HDLC 水平呈显著负相关,但该位点与 TG 水平并没有明显的相关性^[22]。Hu 等^[23]在香港 386 例中国患者(含心血管病高危人群和家族性高胆固醇血脂患者)进行的他汀类药物(瑞舒伐他汀)与基因多态性的研究中也并没有发现该位点与 LDLC 有相关性^[23]。

2.3 rs10489615 位点与血脂水平

Waterworth 等^[24]在 EPIC-Norfolk 亚群、EPIC-Norfolk 肥胖人群、WTCCC、ColaUS、GEMS、LOLIPOP、SardinIA 及 FUSION 等 8 个队列共有 16056 名受试者的 Meta 分析中指出,该位点在 GWAS 水平上与 HDLC 水平呈正相关,但与 TG 及 LDLC 并未显示相关性。在该研究中,还在 6330 名患者及 19838 名正常人对该位点与冠心病间的相关性做了分析,但也并没有发现该位点与冠心病存在相关性。

2.4 rs2296065 位点与血脂水平

脂蛋白(a)是由 LPA 基因编码合成,由载脂蛋白 B100 与载脂蛋白 A 以二硫键连接而成的 LDLC 颗粒,可导致动脉粥样硬化,是心血管疾病的独立危险因素之一^[25,26]。脂蛋白(a)在血浆中的水平主要由 LPA 基因决定,Zabaneh 等^[27]在 WH II 队列 5059 名受试者中开展的冠心病相关基因(除 LPA 基因)与脂蛋白(a)关系的研究中发现,该位点与脂蛋白(a)呈密切相关;但在接下来对 EAS、NPHS II、SAPHIR、PROCARDIS、EPIC-N 及 WH II 等 6 个队列 14522 名受试者进行 Meta 分析中,并没有发现该位点与脂蛋白(a)之间的相关性,分析其原因也可能是由于 Kringle IV 重复序列数据不足,不能分析 WH II 队列的数据,从而影响了后续的分析。

2.5 rs12726525 位点与血脂水平

基因与环境可影响心血管疾病的发生发展,研究基因-基因交互作用及基因-环境交互作用在理论上可为基因多态性与冠心病发病的关联性分析提供

新的解决方法^[28,29]。在加拿大进行了一项包含多个种族的 SHARE 研究,研究显示该位点与 HDLC 水平呈负相关;该研究还对多个基因位点累积作用与年龄、性别、体质指数、种族等参数一起做分析,分析结果发现多个基因的累积作用分别可解释 TG、HDLC 及 LDLC 水平的 25%、33.5% 和 14.2%^[19]。

2.6 rs1321257 位点与血脂水平

血浆 TG 水平是心血管疾病的独立发病因素之一,TG 浓度升高可增加心肌梗死和缺血性中风的发病概率^[30]。高甘油三酯血症 (HTG) 在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用^[31],在加拿大 504 名 HTG 患者和 1213 名正常人中开展了一项 TG 与基因多态性的研究,但在 HTG 患者中没有发现该位点与 TG 有相关性;从患者中选取 180 名 5 型高脂蛋白血症患者并对其分析,也未发现该位点与 TG 水平存在相关性^[32]。

2.7 体外实验中 GALNT2 基因多态性位点与血脂水平

Kathiresan 等^[12]在发现 GALNT2 基因多态性与脂质水平存在相关性后,并进一步对其调控基因表达的机制进行了研究。在 60 位受试者肝脏样本中,分析脂质相关 SNP 位点和 mRNA 转录水平的关联性,并发现 GALNT2 基因多态性位点与脂蛋白水平存在相关性。Teslovich 等^[33]把与小鼠同源的 GALNT2 通过病毒载体转入小鼠肝脏后,小鼠肝脏将特异性过表达鼠 GALNT2,同时用 shRNA 抑制肝脏内源性 GALNT2 的表达,实验 4 周后与正常对照组相比,HDLC 水平在两组间分别降低 25% 和升高 71%。

3 GALNT2 基因多态性与心血管疾病

心血管疾病的发生与不同基因多态性有密切关系^[34],最近多个研究发现 GALNT2 基因多态性与多种心血管疾病的发生可能有关。

在墨西哥,对患有家族性复合高脂血症家庭 (FCHL 家庭) 和高甘油三酯血症病例对照研究中报道,病例组中 rs4846914 位点与 HDLC 水平有明显的相关性^[35];Hegele 等对患有重度高 TG 血症患者的病例对照研究中发现 rs4846914 位点不仅与正常人的 TG 水平呈相关性,且与重度高甘油三酯血症患者 TG 水平也呈密切的正相关^[36],在对高脂蛋白血症患者的研究中也报道,rs4846914 位点与高脂蛋白血症 V 型中的 TG 呈正相关^[37];但在匈牙利一项含有 467 例中风患者的病例对照研究中,并没有发

现 rs4846914 位点与 TG 水平有相关性,且也不认为该位点是缺血性中风的危险因素^[38]。在 Willer 等^[14]的 Meta 分析中也没有发现 rs2144300 位点与冠心病及 HDLC 水平存在明显的相关性;在对新加坡马来族人群研究中也未发现 rs4846914 位点与冠心病和其他心血管疾病有相关性^[20]。在上述意大利老年心肌梗死患者中进行的 InCHIANTI 研究报告,rs2144300 位点与 HDLC 水平呈显著负相关,但 rs2144300 位点与 TG 水平并没有明显的相关性^[22]。Waterworth 等^[24]对包含 9633 名病例及 38684 名对照的研究中也没有发现 rs10489615 位点与冠心病有相关性。

已有研究报道饮酒可影响 HDLC 水平^[39-41]。Marques-Vidal 等^[42]在瑞士进行的含有 5409 名受试者的饮酒与 HDLC 水平相关性研究中,并没有发现 GALNT2 基因多态性与 HDLC 水平有相关性,但作者认为很可能是较低的统计功效造成的。

4 小结与展望

目前多个 GWAS 研究已经证实 GALNT2 基因多态性与血脂 HDLC 及 TG 都有相关性^[12-14,24],但是在其他一些重复验证性研究中并没有发现 GALNT2 基因多态性与血脂及心血管疾病的发生发展存在相关性^[24,35-38]。且现有的研究报道主要是在欧洲白种人及其后裔中进行的,对其他种族人群的研究较少,因等位基因频率在不同种族中分布存在差异性,故还需要在其他人群中进行研究,并进一步确定其相关性,特别是应重视该基因多态性与心血管疾病相关性的研究。

GALNT2 基因多态性可影响人体血液中脂质水平,其原因很可能是 GALNT2 修饰载脂蛋白及脂蛋白受体,从而改变脂质水平;该基因编码的 GalNAcT2 参与 O-糖基化反应,GalNAcT2 很可能通过参与影响脂质代谢糖基化的蛋白来改变脂质水平,从而影响脂质的稳定性和功能,故调解 O-糖基化的治疗方案在将来很可能会应用于调解脂质水平和心血管疾病的治疗中。对 GALNT2 生理功能进一步深入研究将拓宽调解血脂及心血管疾病药物开发领域。

[参考文献]

- [1] Zheng Y, Stein R, Kwan T, et al. Evolving cardiovascular disease prevalence, mortality, risk factors, and the metabolic syndrome in China[J]. Clin Cardiol, 2009, 32 (9): 491-497.

- [2] White T, Bennett EP, Takio K, et al. Purification and cDNA cloning of a human UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270 (41): 24 156-165.
- [3] Shuldiner AR, Pollin TI. Genomics: Variations in blood lipids[J]. *Nature*, 2010, 466 (7307): 703-704.
- [4] Tian E, Ten HK. Recent insights into the biological roles of mucin-type O-glycosylation[J]. *Glycoconj J*, 2009, 26 (3): 325-334.
- [5] Kingsley DM, Kozarsky KF, Hobbie L, et al. Reversible defects in O-linked glycosylation and LDL receptor expression in a UDP-Gal/UDP-GalNAc 4-epimerase deficient mutant[J]. *Cell*, 1986, 44 (5): 749-759.
- [6] Pratt MR, Hang HC, Ten HK, et al. Deconvoluting the functions of polypeptide N-alpha-acetylgalactosaminyltransferase family members by glycopeptide substrate profiling [J]. *Chem Biol*, 2004, 11 (7): 1 009-016.
- [7] Mcguire EJ, Roseman S. Enzymatic synthesis of the protein-hexosamine linkage in sheep submaxillary mucin[J]. *J Biol Chem*, 1967, 242 (16): 3 745-747.
- [8] Wandall HH, Hassan H, Mirgorodskaya E, et al. Substrate specificities of three members of the human UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase family, GalNAc-T1, -T2, and -T3 [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272 (38): 23 503-514.
- [9] 胡鹤娟, 陆玉霞. 多肽: N-乙酰氨基半乳糖转移酶的分布及功能研究[J]. *医学综述*, 2010 (19): 2 899-901.
- [10] Iwasaki H, Zhang Y, Tachibana K, et al. Initiation of O-glycan synthesis in IgA1 hinge region is determined by a single enzyme, UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 2 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (8): 5 613-621.
- [11] Rottger S, White J, Wandall HH, et al. Localization of three human polypeptide GalNAc-transferases in HeLa cells suggests initiation of O-linked glycosylation throughout the Golgi apparatus[J]. *J Cell Sci*, 1998, 111 (Pt 1): 45-60.
- [12] Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, et al. Six new loci associated with blood low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans[J]. *Nat Genet*, 2008, 40 (2): 189-197.
- [13] Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia[J]. *Nat Genet*, 2009, 41 (1): 56-65.
- [14] Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease[J]. *Nat Genet*, 2008, 40 (2): 161-169.
- [15] Edmondson AC, Braund PS, Stylianou IM, et al. Dense genotyping of candidate gene loci identifies variants associated with high-density lipoprotein cholesterol [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4 (2): 145-155.
- [16] Sabatti C, Service SK, Hartikainen AL, et al. Genome-wide association analysis of metabolic traits in a birth cohort from a founder population[J]. *Nat Genet*, 2009, 41 (1): 35-46.
- [17] Musunuru K, Orho-Melander M, Caulfield MP, et al. Ion mobility analysis of lipoprotein subfractions identifies three independent axes of cardiovascular risk [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29 (11): 1 975-980.
- [18] Deo RC, Reich D, Tandon A, et al. Genetic differences between the determinants of lipid profile phenotypes in African and European Americans: the Jackson Heart Study [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5 (1): e1000342.
- [19] Lanktree MB, Anand SS, Yusuf S, et al. Replication of genetic associations with plasma lipoprotein traits in a multiethnic sample [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 (7): 1 487-496.
- [20] Tai ES, Sim XL, Ong TH, et al. Polymorphisms at newly identified lipid-associated loci are associated with blood lipids and cardiovascular disease in an Asian Malay population [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 (3): 514-520.
- [21] Nakayama K, Bayasgalan T, Yamanaka K, et al. Large scale replication analysis of loci associated with lipid concentrations in a Japanese population [J]. *J Med Genet*, 2009, 46 (6): 370-374.
- [22] Murray A, Cluett C, Bandinelli S, et al. Common lipid-altering gene variants are associated with therapeutic intervention thresholds of lipid levels in older people [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30 (14): 1 711-719.
- [23] Hu M, Lui SS, Mak VW, et al. Pharmacogenetic analysis of lipid responses to rosuvastatin in Chinese patients [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20 (10): 634-637.
- [24] Waterworth DM, Ricketts SL, Song K, et al. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30 (11): 2 264-276.
- [25] Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (22): 2 108-115.
- [26] 庄一义. 脂蛋白(a)测定的标准化和在心血管疾病中的价值 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14 (11): 1 001-003.
- [27] Zabaneh D, Kumari M, Sandhu M, et al. Meta analysis of candidate gene variants outside the LPA locus with Lp (a) plasma levels in 14,500 participants of six White European cohorts [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217 (2): 447-451.
- [28] Lanktree MB, Hegele RA. Gene-gene and gene-environ-

- ment interactions; new insights into the prevention, detection and management of coronary artery disease[J]. *Genome Med*, 2009, 1 (2): 28.
- [29] 冀芳, 夏昭林. 基因-环境相互作用与人类疾病的关系[J]. *复旦学报(医学版)*, 2007, 34 (6): 935-938.
- [30] Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Non-fasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population[J]. *JAMA*, 2008, 300 (18): 2142-152.
- [31] 方定志. 高甘油三酯血症发生的分子机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15 (7): 531-532.
- [32] Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (8): 1916-926.
- [33] Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids[J]. *Nature*, 2010, 466 (7307): 707-713.
- [34] 许伟伟, 范乐明. 基因多态性与动脉粥样硬化性心血管疾病相关性的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15 (12): 943-946.
- [35] Weissglas-Volkov D, Aguilar-Salinas CA, Sinsheimer JS, et al. Investigation of variants identified in caucasian genome-wide association studies for plasma high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides levels in Mexican dyslipidemic study samples[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3 (1): 31-38.
- [36] Wang J, Ban MR, Zou GY, et al. Polygenic determinants of severe hypertriglyceridemia[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17 (18): 2894-899.
- [37] Hegele RA, Ban MR, Hsueh N, et al. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18 (21): 4189-194.
- [38] Polgar N, Jaromi L, Csongei V, et al. Triglyceride level modifying functional variants of GALT2 and MLXIPL in patients with ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17 (8): 1033-039.
- [39] Marques-Vidal P, Montaye M, Haas B, et al. Relationships between alcoholic beverages and cardiovascular risk factor levels in middle-aged men, the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction Study[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 157 (2): 431-440.
- [40] Marques-Vidal P, Cambou JP, Nicaud V, et al. Cardiovascular risk factors and alcohol consumption in France and Northern Ireland[J]. *Atherosclerosis*, 1995, 115 (2): 225-232.
- [41] Foerster M, Marques-Vidal P, Gmel G, et al. Alcohol drinking and cardiovascular risk in a population with high mean alcohol consumption[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103 (3): 361-368.
- [42] Marques-Vidal P, Bochud M, Paccaud F, et al. No interaction between alcohol consumption and HDL-related genes on HDL cholesterol levels[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211 (2): 551-557.

(此文编辑 文玉珊)