

高血压的表观遗传学

李鸿梅 李静平 邱长春

原发性高血压是一种没有明确病因的血压升高状态。某些种族和家系发生高血压的频率较高,表明遗传因素与该病有关。近年来,生物技术的飞速发展,大大提高了对基因进行检测和定位的能力,也改变了人们对遗传病的看法。人们希望能发现“高血压基因”,在阐明高血压性状的复杂性时,将与高血压病理生理学特征及机制有关的知识与以往的资料进行比较,这时会放弃单基因观念而赞成多基因参与发病的看法。本文对表观遗传学及其与高血压的关联进行阐述。

一、表观遗传学

表观遗传学是基因碱基序列不发生变化(与突变不同),基因表达发生可遗传变化的机制。基因存在于真核细胞核内的染色质上,由非共价结合到组蛋白上的基因组 DNA 组成。基因表达是特定基因被激活,转录和翻译形成基因产物—蛋白质的过程。基因表达的表观遗传调控可能是环境与基因之间的相互作用使组蛋白和基因组 DNA 的结构发生了变化所引起,这些变化主要是组蛋白乙酰化和 DNA 甲基化,但 DNA 的碱基序列并不改变。表观遗传学调控可导致基因终产物—蛋白质发生可遗传的改变。

1. CpG 岛甲基化: CpG 岛是基因组 DNA 中的短序列,这些序列中线性 5' - CpG - 3' 出现的频率比其他区域高, CpG 中的 p 指的是连接胞嘧啶和鸟嘌呤核苷酸的磷酸二酯键。特定细胞或组织中不活跃基因的启动子区 CpG 的胞嘧啶常处于甲基化状态(5 - 甲基 - 胞嘧啶),使这些基因的表达受到抑制。维持细胞功能的重要基因(看家基因)启动子区 CpG 序列是非甲基化的。CpG 岛中甲基化的胞嘧啶可自发脱氨基转换为胸腺嘧啶,尽管胞嘧啶 > 尿嘧啶的突变能被修复,但效率极低。甲基化 CpG 序列转换为 TpG 序列被认为是造成 CpG 序列相对缺乏进而导致基因不活跃的原因,这一机制在进化过程中得到遗传。因此

CpG 序列可能有助于鉴定基因非编码区的相似性及预测它们的系统发育起源。

2. 组蛋白乙酰化: 组蛋白 H3 是维持真核细胞染色质结构的 5 种组蛋白之一。H3 N - 末端尾部较易被识别,翻译后修饰包括在其赖氨酸、精氨酸位点加上甲基或乙酰基基团,或其丝氨酸、苏氨酸残基发生磷酸化。第 9 位赖氨酸超甲基化与基因表达下降有关(基因沉默),而该位点单甲基化与基因活化有关。组蛋白乙酰基转移酶能使 H3 组蛋白不同位置上的赖氨酸乙酰化,乙酰化位点不同,产生的结果也不同;例如,14 位赖氨酸乙酰化可激活 DNA,使 DNA 转录生成 RNA^[1]。

二、表观遗传学与高血压的关联

1. 子宫内环境与高血压: 子宫内环境的变化可影响个体一生的健康和患病风险。限制宫内胎儿发育所需的资源所造成的营养不良或应激诱发子宫和胎盘血管收缩使患病风险升高^[2]。宫内的环境还受到母源性暴露于尼古丁、乙醇、农药或环境污染的影响。此外,高血糖症和高胰岛素血症使先兆子痫的妇女更易患高血压^[3]。胎儿所暴露的环境压力会限制肾脏和胰岛朗格汉斯细胞的发育以保证大脑和心脏的发育^[4]。环境影响通过 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化对基因表达进行表观遗传学调控,使定向发育为肾单位的干细胞数量减少,导致个体对肾病和高血压易感。定向发育为胰腺的干细胞数量减少,使发育中的胎儿易患胰岛素分泌异常、脂肪组织堆积、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、代谢综合征和心血管疾病如原发性高血压^[4]。

最有利的证据是关于胎盘 DNA 甲基化谱的报道,该报道证明位于高血压相关基因启动子区 CpG 岛甲基化状态的改变,在高血压发病机制中有重要作用。内源性丝氨酸蛋白酶抑制剂表达谱能区别出正常妊娠的胎盘和伴先兆子痫(主要的妊娠期高血压)的妊娠胎盘^[5]。10 种内源性丝氨酸蛋白酶抑制剂的编码基因启动子区要么完全甲基化要么完全非甲基化,而其中 4 个基因(包括丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3)的甲基化模式更为复杂。与正常妊娠的胎盘相比,在

基金项目:美国中华医学基金资助项目(CMB: 96 - 657);国家“十一五”科技支撑计划基金资助项目(2006BA119B07);国家自然科学基金资助项目(31171146);黑龙江省自然科学基金资助项目(QC2012C094)

作者单位:161006 齐齐哈尔医学院多基因病研究所

通讯作者:李静平,教授,电子信箱:ljp6868446@sina.com

伴先兆子痫及胎儿生长迟缓的胎盘中,丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3 基因处于低甲基化状态,这是先兆子痫的一个潜在生物标志。

2. 端粒沉默在血管重构中的作用:结缔组织生长因子(CTGF)是内皮细胞中与适应微环境压力有关的基因产物。这种适应是原发性高血压个体出现肾小球硬化症时对纤维化产生的反应^[6]。组蛋白 H3 第 79 位赖氨酸(H3K79)甲基转移酶即端粒沉默破坏因子(Dot1)能抑制肾脏收集管细胞中 CTGF 基因的表达^[7]。Dot1 是一种赖氨酸甲基转移酶,可使核小体组蛋白 H3K79 位点发生甲基化,为维持端粒的长度而阻断位于染色体端粒区的基因沉默过程。此外, Dot1 介导一种用于制药的植物产品——毛喉素的抑制效应。毛喉素是一种经典的腺苷酸环化酶激活剂,使 cAMP 生成增多。Dot1 能作用于组蛋白,也可激活腺苷酸环化酶,使细胞内 cAMP 增多。激活蛋白激酶 A,使小鼠系膜细胞中 CTGF 转录因子磷酸化^[6]。毛喉素能抑制这种细胞中 Dot1 过表达,减少 CTGF mRNA 的转录及 CTGF 启动子-荧光素酶的荧光强度。针对组蛋白 H3K79 高甲基化的这种处理方法,是染色质与 CTGF 启动子相关联的标志^[6]。H3K79 甲基化依加到同一残基的甲基基团数量的不同而功能不同,此外, Dot1 和 H3K79 甲基化与特定蛋白 mRNA 浓度升高有关,这标志转录区组蛋白受到修饰及转录受到抑制^[8]。用小干扰 RNA(siRNA)技术沉默 Dot1 基因,能抑制毛喉素引起的 CTGF mRNA 表达抑制及 Dot1 启动子活化后导致的 cAMP 反应元件结合蛋白的过表达^[7]。这些发现表明,CTGF 的表观遗传调控在高血压相关的血管重构和肾纤维化中起重要作用。

3. Dot1 对盐敏感性高血压的调节:Dot1 可与位于 9 号染色体上的融合基因 A f 9 相互作用。A f 9 由混合细胞白血病(MLL)基因和急性淋巴细胞白血病(ALL)基因融合而成,编码一种序列特异的 DNA 结合蛋白^[9]。这种蛋白能与阿米洛利敏感的肾脏上皮细胞钠通道 α 亚基(ENaC- α)的启动子结合,使 ENaC- α 启动子区染色质组蛋白 H3K79 甲基化,从而抑制其转录。激活的肾素-血管紧张素系统中,醛固酮是钠转运的主要调节物,通过血清和糖皮质激素诱导的激酶-1 使 A f 9 磷酸化,并抑制 Dot1a-和 A f 9 的表达,从而阻断 Dot1a-A f 9 的相互作用,最终导致特定 H3 组蛋白第 79 位赖氨酸低甲基化和 ENaC- α 启动子的去抑制。因此, Dot1a-A f 9 通路可调控钠转运的基因表达,进而影响肾的纤维化,成

为盐敏感性高血压的遗传易感因子^[10]。

4. 11β 类固醇脱氢酶基因沉默和盐敏感性高血压:对外周血单核细胞 DNA 的研究发现,高血压与 11β 类固醇脱氢酶(HSD11B2)基因的表观遗传调控有关^[11]。循环中的糖皮质激素和紧张时的标志物——皮质醇,其浓度较肾素-血管紧张素系统(RAS)中主要的盐皮质激素和钠转运调节物——醛固酮的浓度高 100~1000 倍。而盐皮质激素受体与醛固酮和皮质醇的亲和力相当^[12]。皮质醇在 11β 类固醇脱氢酶的作用下降解为可的松,能防止盐皮质激素受体的过度激活;皮质醇的失活限制肾脏钠的重吸收率、血容量的扩增和高血压。HSD11B2 基因启动子区高甲基化与高血压有关,经糖皮质激素治疗的病人,皮质醇的代谢物——四氢呋喃(THF)和四氢可的松(THE)的比值较高。高 THF/THE 比值、功能性突变或 HSD11B2 的抑制使盐皮质激素受体被皮质醇过度激活,介导血管升压反应如对甘草的反应。甘草的活性成分是甘草甜素,摄入过多的甘草甜素可能会引起低钾血症和高血压。这些反应与盐敏感性高血压相关。原发性高血压个体尿液 THF/THE 比值较高, HSD11B2 基因启动子区高甲基化,也表明 HSD11B2 基因的表观遗传调控在原发性高血压的发病机制中起重要作用。

5. 产前禁水对 RAS 的影响:RAS 是血压主要调节系统之一,通过增强血管对药物、营养物或运动的升压反应而导致高血压的发生^[13]。有人做了对孕鼠禁水 3 天的实验,发现胎鼠血浆钠浓度和渗透压的增量与胎鼠肝脏中血管紧张素原 mRNA 及血浆血管紧张素 I、血管紧张素 II(Ang II)的水平相关联,但对基础血压没有影响^[14]。当给予 Ang II 后,母源性禁水后代的血压升高、压力反射敏感性减弱。在禁水的母亲及其后代,心脏血管紧张素受体的 mRNA 和蛋白质表达也升高。这些结果表明,短期的母源性脱水可能会对胎儿的 RAS 基因型产生深远而持久的影响,能改变少年和成年时的血管升压反应。如在血管重构过程中所描述的 CTGF 的作用,母源性脱水确切的表现遗传学机制还不清楚,除了 RAS 的基因外,可能的靶标是渗透压和速尿敏感性钠转运体蛋白,该蛋白使具有盐敏感性高血压倾向的人的红细胞钠离子的通透性增强^[10]。

6. 肾上腺血管紧张素受体上调和盐敏感性高血压:大鼠肾上腺血管紧张素受体 AT1b 基因近端启动子区处于低甲基化状态, AT1b 基因的表达高度依赖于启动子区的甲基化^[15]。在生命的第 1 周,当肾上

腺 AT1b 基因的表达由于低甲基化而上调时,该受体蛋白表达增多,从而增加肾上腺对血管紧张素的反应性。这可能会通过表观遗传机制增强个体对盐的敏感性,导致盐敏感性高血压的发生。

7. 染色质解旋酶 - DNA 结合蛋白 2, 染色质重构和肾小球疾病: 肾小球是对血压和血容量有较大影响的组织, 能通过多种机制导致高血压, 包括 RAS 过度刺激。染色质解旋酶 - DNA 结合蛋白 2 (CHD2) 属于一个酶家族, 包括 ATP - 依赖的染色质重塑酶。因此, CHD2 能通过对染色质结构的修饰及影响转录因子靠近, 如影响 RNA 聚合酶与染色体上 RAS 基因所在的 DNA 转录模板起始位点结合而对基因表达进行表观遗传调控。Chd2 基因突变使小鼠由于肾小球疾病而出现蛋白尿^[16]。

8. 产前母源性膳食蛋白缺乏对胎儿的影响: 妊娠期母源性蛋白质缺乏也能显著影响胎儿的 RAS。在很多疾病中, 哺乳动物大脑 RAS 组分的表达都发生改变, 这些疾病与认知缺陷有关^[17,18]。产前蛋白质缺乏增加血管紧张素原和血管紧张素转化酶 mRNA 表达, 并伴随 Ang II 受体 mRNA 水平下降^[19]。血管紧张素原蛋白表达水平没有改变, 而血管紧张素转化酶和血管紧张素受体的表达减少。这些变化与血管紧张素转化酶基因启动子区 CpG 岛低甲基化及各种小 RNA 序列上调有关, 小 RNA 为短的非编码 RNAs, 对血管紧张素转化酶 mRNA 的翻译进行调节。这些结果表明, RAS 基因如血管紧张素转化酶基因的低甲基化使循环系统中缩血管物质及高血压相关的认知缺陷增加。

三、展 望

表观遗传学对“中心法则”进行了补充, 解释了哪些因素决定了基因的正常转录和翻译, 证明了核酸不仅贮存遗传信息, 还包含着调节遗传信息表达的控制信息。很多研究提示表观遗传学在高血压发病中起重要作用, 表观遗传学的出现已成为重大疾病发生机制研究的推动力量。表观遗传学改变在某种程度上可逆, 这些发现可能为高血压的治疗提供新靶点, 为个体化药物治疗提供证据。为实现个体化治疗, 必须鉴定表观遗传对血压进行调控的多种代谢通路和分子机制。

参考文献

- 1 Choudhury M, Friedman JE. Epigenetics and microRNAs in preeclampsia [J]. Clin Exp Hypertens, 2012, 34(5): 334 - 341
- 2 Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(9): 3517 - 3522

- 3 Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease [J]. Am J Med Sci, 2007, 334(4): 291 - 295
- 4 Koleganova N, Piecha G, Ritz E. Prenatal causes of kidney disease [J]. Blood Purif, 2009, 27(1): 48 - 52
- 5 Choudhury M, Friedman JE. Epigenetics and microRNAs in preeclampsia [J]. Clin Exp Hypertens, 2012, 34(5): 334 - 341
- 6 Yu Z, Kong Q, Kone BC. CREB trans - activation of disruptor of telomeric silencing - 1 mediates forskolin inhibition of CTGF transcription in mesangial cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 298(3): F617 - F624
- 7 Gumz ML, Stow LR, Lynch JJ, et al. The circadian clock protein Period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice [J]. J Clin Invest, 2009, 119(8): 2423 - 2434
- 8 Steger DJ, Lefterova MI, Ying L, et al. DOT1L/KMT4 recruitment and H3K79 methylation are ubiquitously coupled with gene transcription in mammalian cells [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(8): 2825 - 2839
- 9 Zhang D, Yu ZY, Cruz P, et al. Epigenetics and the control of epithelial sodium channel expression in collecting duct [J]. Kidney Int, 2009, 75(3): 260 - 267
- 10 Lee JY, Prineas RJ, Eaton JW. Heritability of erythrocyte sodium permeability: a possible genetic marker for hypertension [J]. Ann Clin Lab Sci, 2009, 39(3): 241 - 250
- 11 Friso S, Pizzolo F, Choi SW, et al. Epigenetic control of 11 beta - hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension [J]. Atherosclerosis, 2008, 199(2): 323 - 327
- 12 Pippal JB, Fuller PJ. Structure - function relationships in the mineralocorticoid receptor [J]. J Mol Endocrinol, 2008, 41(6): 405 - 413
- 13 Shim CY, Ha JW, Park S, et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with augmented rise of angiotensin II during exercise [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(4): 287 - 292
- 14 Guan J, Mao C, Xu F, et al. Prenatal dehydration alters renin - angiotensin system associated with angiotensin - increased blood pressure in young offspring [J]. Hypertens Res, 2009, 32(12): 1104 - 1111
- 15 Bogdarina I, Welham S, King PJ, et al. Epigenetic modification of the renin - angiotensin system in the fetal programming of hypertension [J]. Circ Res, 2007, 100(4): 520 - 526
- 16 Marfella CG, Henninger N, LeBlanc SE, et al. A mutation in the mouse Chd2 chromatin remodeling enzyme results in a complex renal phenotype [J]. Kidney Blood Press Res, 2008, 31(6): 421 - 432
- 17 Bader M. Tissue renin - angiotensin - aldosterone systems: targets for pharmacological therapy [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2010, 50: 439 - 465
- 18 Le Clair C, Abbi T, Sandhu H, et al. Impact of maternal undernutrition on diabetes and cardiovascular disease risk in adult offspring [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2009, 87(3): 161 - 179
- 19 Goyal R, Goyal D, Leitzke A, et al. Brain renin - angiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy [J]. Reprod Sci, 2010, 17(3): 227 - 238

(收稿日期: 2012 - 12 - 14)

(修回日期: 2013 - 01 - 04)