组蛋白去乙酰化酶在肾脏疾病中的作用及机制

付艺, 易凡*

山东大学基础医学院药理学系, 济南 250012

* 联系人, Email: fanyi@sdu.edu.cn

收稿日期: 2018-08-06; 接受日期: 2018-09-28; 网络版发表日期: 2018-11-09

摘要 大量的临床和实验研究表明组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)介导的表观遗传调控在肾脏疾病的发生发展中发挥重要作用. HDAC是一类蛋白酶, 通过维持与组蛋白乙酰转移酶(histone acetyl transferases, HAT)的动态平衡, 在染色体重塑和基因的表达调控等方面发挥重要作用. 本文总结了目前关于HDAC的分类、功能及其在肾脏疾病如糖尿病肾病、肾脏纤维化、急性肾损伤和多囊肾病中的作用和调控机制的最新进展. 希望对HDAC介导的表观遗传调控的探讨和肾脏疾病的防治提供新的靶点和思路.

关键词 组蛋白去乙酰化酶, HDAC抑制剂, 糖尿病肾病, 肾脏纤维化, 急性肾损伤, 多囊肾病

近年来, 以乙酰化为代表的表观遗传调控在肾脏病领域受到广泛关注, 而组蛋白乙酰化和去乙酰化是调控基因表达的重要方式, 这一过程是由组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶共同实现的. 在松散的、转录活性强的常染色质区域, 组蛋白尾部高度乙酰化; 而在紧凑的、非转录激活的异染色质区域, 组蛋白尾部的乙酰化程度则相对较低. HAT和HDAC对组蛋白的乙酰化修饰是特异的、动态变化的, 通过调节组蛋白的乙酰化状态, 进而控制基因转录的“开放”和“关闭”^[1]. 其中, HDAC是细胞核内催化组蛋白去乙酰化的一类蛋白酶, 参与染色体结构修饰和基因的表达调控^[2]. 越来越多的研究表明HDAC参与肾脏病发生与发展并发挥重要作用. 本文对HDAC在肾脏病中的作用和机制进行了简要综述, 以期对肾脏病的防治提供一定的启示.

1 HDAC家族成员及生物学活性

目前, 人体内共有18种HDAC亚型, 根据基因同源性分为4大类(图1)^[3,4]. I类HDAC与酵母Rpd3基因同源, 包括HDAC1, 2, 3, 8, 主要分布于细胞核内, 通过对染色质的去乙酰化作用, 进而导致多种基因转录抑制. II类HDAC与酵母Had-I基因有高度同源性, 分布在细胞核和细胞质中, 且进一步分为IIa和IIb两大类: IIa类包括HDAC4, 5, 7, 9, 这一类HDAC依赖于磷酸化调节, 可以进行核质穿梭; IIb类HDAC包括HDAC6和HDAC10. HDAC6具有锌指泛素特异性蛋白酶结构域, 可与泛素结合, 在自噬中起重要作用. HDAC10第二个C-末端结构域则没有催化作用. IV类HDAC只包含HDAC11一个成员, 位于细胞核内, 它和I, II类HDAC有部分同源性. I, II, IV类HDAC酶活性均是Zn²⁺依赖型, 但III类的活性不依赖Zn²⁺, 而是依赖烟酰

引用格式: 付艺, 易凡. 组蛋白去乙酰化酶在肾脏疾病中的作用及机制. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 1170–1179

Fu Y, Yi F. Role of histone deacetylases in the pathogenesis of kidney diseases (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 1170–1179, doi: 10.1360/N052018-00154

腺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺). 沉默信息调节因子2(silent information regulator 2, Sir2)最初是在酿酒酵母中发现的, 在酵母的染色质沉默、延长寿命和延缓衰老等过程中发挥关键作用. 随后又陆续发现了多个同源基因, 这些在不同物种间发现的Sir2同源蛋白质统称为Sirtuins家族, 均属于依赖NAD⁺的Ⅲ类HDAC, 共有7个家族成员, 分别命名为SIRT1-SIRT7. 虽然SIRT1, 6, 7主要表达于细胞核, SIRT2主要存在于细胞质, 而SIRT3, 4, 5主要集中在在线粒体, 但越来越多的研究发现Sirtuins在细胞内的定位呈动态变化, 这种变化取决于细胞类型、细胞状态和蛋白间的互相作用. Sirtuins基因缺失的小鼠(*Mus musculus*)通常会发生表型变化^[5]. 大部分*Sirt1*^{-/-}小鼠胚胎致死^[6], 另一部分小鼠出生后发育异常, 几天内死亡, 并表现出视网膜、骨骼和心脏缺陷. *Sirt2*^{-/-}和*Sirt3*^{-/-}小鼠发育正常, *Sirt3*^{-/-}小鼠表现为线粒体蛋白乙酰化、线粒体酶乙酰辅酶A合成酶2(acetyl coenzyme A synthetase 2, AceCS2)活性及ATP(A denosine triphosphate)水平发生改变. *Sirt4*^{-/-}小鼠表型正常, 线粒体谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH)活性增加. *Sirt5*^{-/-}小鼠表现为尿素循环缺陷. *Sirt6*^{-/-}小鼠出现早衰症, 在4周龄左右死亡. *Sirt7*^{-/-}小鼠则寿命缩短, 并出现心肌病.

2 HDAC抑制剂

作为抗肿瘤药物成功上市的HDAC抑制剂极大地推动了对乙酰化修饰的研究^[7]. 最近的研究发现HDAC抑制剂在非癌症相关疾病中也具有非常大的治疗潜力, 其中包括神经系统疾病、免疫系统疾病、肾纤维化和心血管疾病等^[8]. I类和II类HDAC被认为是经典的HDAC, 是目前HDAC抑制剂的主要靶向底物. 目前的HDAC抑制剂均能与经典HDAC的保守活性位点即锌离子结合. 根据化学结构, HDAC抑制剂分为4类: (i) 异羟肟酸, 与HDAC催化位点的Zn²⁺结合, 因此是一类非特异性的HDAC抑制剂, 作用于所有类别的HDAC. 代表药物包括曲古抑菌素(trichostatin, TSA)、伏立诺他(vorinostat, SAHA). SAHA是第一个被美国食品药品监督管理局批准上市的HDAC抑制剂药物, 用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤^[9]. (ii) 短链脂肪酸, 如丁酸钠(sodium butyrate, SB), 丙戊酸(valproic acid,

VPA)可以抑制I类和IIa类HDAC. (iii) 环肽, 这一类中最重要的成员罗尼替丁(FK228)是2009年美国食品药品监督管理局批准上市的I类HDAC抑制剂^[4]. (iv) 苯甲酰胺是一种HDAC的异构体, 能够选择性抑制HDAC. 由于活性位点的构象可以在与不同的HDAC结合时发生显著变化, 所以HDAC抑制剂与HDAC活性位点的结合能力有所不同, HDAC抑制剂并非对所有HDAC有效. 不同的HDAC发挥不同的生理作用, 作用的靶器官也不尽相同, 因此, 非特异性的HDAC抑制剂虽然在临床和基础研究中用于治疗多种疾病, 但HDAC的非特异性会不可避免地临床治疗中引发毒副作用, 因此进一步开发更具选择性的HDAC抑制剂是十分必要的^[10]. 随着对HDAC功能的了解和结构生物学的发展, 为选择性HDAC抑制剂的研究与开发提供了强有力的技术支持. 例如, MS-275属于2-氨基苯基苯甲酰胺类化合物, 对I类HDAC包括HDAC1, HDAC2和HDAC3都具有较高的亲和性^[11]. 而在I类HDAC中, HDAC1和HDAC2序列同源性为83%, 绝大多数HDAC2抑制剂对HDAC1具有相似效力. MRLB-223和化合物60是HDAC1和HDAC2的选择性抑制剂. MRLB-223能够诱导组蛋白高度乙酰化并具有抗肿瘤作用, 而使用化合物60治疗能够诱导情绪稳定, 发挥抗抑郁的作用^[8]. 此外, 多数HDAC3选择性抑制剂都是由邻氨基苯胺化合物衍生而来, 包括RGFP109, RGFP136和RGFP966, 在肿瘤和神经系统疾病中发挥作用^[12]. 而HDAC8的选择性抑制剂如PCI-34051和C149能够在T细胞白血病和淋巴瘤中减少细胞增殖并诱导细胞凋亡^[8]. 与I类HDAC选择性抑制剂相比, II类和IV类HDAC选择性抑制剂研究较少. 近期根据HDAC6独特的生理功能和结构开发出了多种选择性HDAC6抑制剂, 具有较为优越的特异性, 如tubastatin A和tubacin, 在癌症、神经退行性疾病和抑制炎症等方面都发挥重要作用^[13].

3 HDAC与糖尿病肾病

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是终末期肾病的主要原因. 糖尿病肾病的病理特征主要包括肾小球系膜增生、基底膜增厚、足细胞损伤、肾小管肥大和间质纤维化. 多项研究表明HDAC抑制剂通过不同的作用方式在糖尿病肾病中发挥保护作用^[14], 如TSA, SAHA等^[15,16]. HDAC抑制剂具有抗纤维化、抑制炎症

图1 HDAC家族成员分类及分子结构

人体内HDAC家族成员分为四大类, I类HDAC包括HDAC1, 2, 3, 8。II类HDAC进一步分为IIa和IIb两大类, IIa类包括HDAC4, 5, 7, 9, IIb类HDAC包括HDAC6和HDAC10。IV类HDAC包含HDAC11。I, II, IV类HDAC酶活性是Zn²⁺依赖型, 拥有经典的去乙酰化结构域。其中HDAC6具有两个去乙酰化结构域和锌指泛素蛋白酶结构域, 而HDAC10第二个C-末端结构域没有催化作用。III类sirtuins是NAD⁺依赖型的HDAC, 具有NAD⁺依赖的去乙酰化结构域。图中结构域后面的数字代表氨基酸的数目, 重要结构域使用特殊颜色标注

反应、阻断表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)/表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号传导等功能^[14,17]。TSA在链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的糖尿病肾病中, 能够降低细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白表达, 防止上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。有研究表明糖尿病肾病动物模型肾脏中通过抑制HDAC2的活性可降低活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)生成, 进而抑制转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)介导的纤维化^[18]。众所周知, 表皮生长因子EGF信号通路可被乙酰化调控, 而EGFR活化可介导糖尿病肾病的发生发展^[19]。HDAC抑制剂SAHA在糖尿病肾病早期, 能够改善肾脏肥大, 并负调控EGF介导的肾小管上皮细胞增殖^[20]。因此, 糖尿病早期肾损害有可能与表观遗传学调节有关, 通过抑制HDAC调控EGFR的表达, 起到肾脏保护作用。此外, HDAC抑制剂SAHA还可以调控NF-κB介导的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达, 进而降低蛋白尿和系膜的增生^[14]。HDAC抑制剂VPA也可通过干预NF-κB介导的诱导型一氧化氮合酶(inducible NOS, iNOS)活化, 促进自噬, 改善足细胞损伤^[16]。

考虑到前期的研究主要集中在广谱性HDAC抑制剂对肾脏损伤的保护上, 而HDAC各个亚型在肾脏疾病中发挥的作用及调控机制仍未明确, 为此, 本课题组重点探讨了HDAC各个亚型在糖尿病发病过程中的表达变化情况, 深入研究不同亚型在糖尿病肾病发生发展中的作用, 从而为开发特异性的HDAC抑制剂提供理论和实验基础^[21]。我们发现在STZ诱导的糖尿病肾病小鼠和db/db小鼠肾皮质中HDAC2, HDAC4和HDAC5表达均显著上调而且具有细胞特异性。在高糖刺激条件下, HDAC2, HDAC4, HDAC5分别在近端小管上皮细胞、足细胞和系膜细胞中特异性增加, 提示不同的HDAC作用于不同的肾实质细胞。我们进一步发现HDAC4在促进足细胞炎症反应与细胞稳态调控中发挥关键作用。同时, 在局灶节段性肾小球硬化症(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)病人肾活检中也观察到HDAC4表达增加, 表明HDAC4上调可能是足细胞病的共同特征。机制上, HDAC4通过降低与机体的炎症过程及自噬调控密切相关的信号转导子和转录激活子1(signal transducer and activator of transcription1, STAT1)的乙酰化水平, 引起STAT1的磷酸化并转位到细胞核内而活化, 从而激活相应炎症基因的转录与表达, 促进足细胞的炎症反应, 导致足细胞自

噬功能的障碍。

在Ⅲ类HDAC(Sirtuins)家族成员中, SIRT1通过减轻肝脏胰岛素抵抗, 增强胰岛素分泌物以缓解糖尿病^[22]。此外, SIRT1还可通过调控脂质代谢与自噬, 抑制炎症、凋亡与纤维化等发挥肾脏保护作用^[23,24]。在STZ诱导的糖尿病肾病小鼠和db/db小鼠中, 在近端小管中SIRT1表达降低, 并发现SIRT1能够抑制Claudin-1过表达而引起的蛋白尿^[25]。在db/db小鼠模型中足细胞特异性敲除*Sirt1*能够加重蛋白尿和肾脏损伤, 通过影响NF- κ B的p65亚型和信号转导子和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription3, STAT3)乙酰化水平, 加重炎症反应。同时也可促进叉头转录因子4(forkhead box O4, FOXO4)乙酰化水平, 进而诱导前凋亡基因Bcl2样蛋白11(Bcl2 like 11, Bcl2L11)导致足细胞凋亡^[26]。

脂质蓄积是糖尿病肾病发展过程中重要的危险因素。SIRT1能够通过调节过氧化物酶体增生激活受体 α (peroxisome proliferative activated receptor α , PPAR- α)^[22]、肝脏X受体(liver X receptor, LXR)、胆汁酸受体(farnesoid X receptor, FXR)和胆固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBP)^[27]在糖尿病肾病脂质代谢中发挥重要作用。LXR是一种核受体并作为胆固醇传感器调控整个机体胆固醇和脂质稳态。研究表明SIRT1可以正调控LXR来维持机体的脂质代谢平衡^[28]。SIRT1也能够正调控FXR^[29]和负调控SREBP。SIRT1的激动剂白藜芦醇能够活化腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子1 α (peroxisome proliferation-activating receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α), 以AMPK/SIRT1/PGC-1 α 依赖的方式减轻db/db小鼠的肾脏损伤, 降低脂毒性导致的细胞凋亡和氧化应激^[30]。除了SIRT1之外, SIRT3, SIRT6和SIRT7在脂质代谢中也发挥重要的作用^[31]。G蛋白偶联胆汁酸受体(G protein-coupled bile acid receptor, TGR5)可激活SIRT3, 从而减轻肾脏中的氧化应激和脂质蓄积^[32]。此外, SIRT3的表达增加也可以拮抗叉头转录因子1(forkhead box O1, FOXO1)信号通路^[33]并增强细胞氧化应激损伤的抵抗^[34]。最近的研究也表明SIRT7可通过泛素-蛋白酶体途径抵抗高脂饮食诱导的肝脂肪变性^[31]。但这些Sirtuins家族成员在肾脏脂毒性中的作用也有待进一步研究。

我们进一步深入探讨了Sirtuins各种亚型在糖尿病发病过程中的表达变化^[35]。发现在糖尿病肾病小鼠肾皮质中, SIRT1, SIRT3, SIRT4和SIRT6蛋白表达水平出现不同程度的下调, 其中SIRT1和SIRT6蛋白表达下降最为显著。同时, 在阿霉素诱导的肾病中, 我们发现SIRT1, SIRT5和SIRT6表达降低。与正常人和糖尿病非肾病患者相比, 糖尿病肾病、局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病及IgA型肾病患者肾活检标本中SIRT6均显著下调, 并且与病人的肾小球滤过率呈正相关, 与蛋白尿生成呈负相关。这些结果在一定程度上表明SIRT6可能是足细胞损伤的关键分子, 同时也提示SIRT6可能是治疗足细胞损伤相关肾病的潜在靶标。我们进一步发现*Sirt6*足细胞特异性敲除小鼠在出生后12个月后, 与野生型小鼠相比出现轻微蛋白尿、系膜增生、足突融合。足细胞内SIRT6特异性敲除能够加重糖尿病肾病小鼠足细胞损伤和蛋白尿的生成。体外研究发现, SIRT6具有多重足细胞保护作用, 如抗炎、抗细胞凋亡、稳定足细胞骨架结构及增加足细胞自噬水平。Notch信号通路在糖尿病肾病足细胞损伤中起重要作用^[36], 进一步的研究表明SIRT6可通过去乙酰化酶作用调控Notch1和Notch4启动子区域H3K9位点的乙酰化水平, 继而抑制Notch1与Notch4的转录以及下游信号通路的激活, 改善足细胞损伤。

4 HDAC与肾脏间质纤维化

肾小管间质纤维化被认为是慢性肾脏疾病进展的一个中心要素。肾脏纤维化的特征是间质成纤维细胞的活化、增殖和细胞外基质蓄积。大量研究表明HDAC与肾纤维化过程密切相关^[18,37,38]。HDAC抑制剂TSA在小鼠单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)模型中能显著抑制成纤维细胞活化的标志蛋白 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和纤维连接蛋白的表达^[39]。另一项研究发现TSA能够通过恢复骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7, 一种有效的抗纤维化分子)改善肾脏损伤^[40]。TGF- β 1/Smad3信号通路在肾脏纤维化的发病中起着重要的作用^[41]。HDAC I类选择性抑制剂MS-275能够抑制UUO诱导的TGF- β 1生成、Smad3的磷酸化和EGFR信号通路^[37]。值得注意的是, HDAC6也能够抑制纤维化的发生, 在高血压引起的肾脏纤维

化过程中, 选择性HDAC6抑制剂tubastatin A能够抑制Smad3的磷酸化进而降低结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF), α -SMA, I型纤溶酶原激活物抑制因子(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)和I型胶原的水平^[38]. Klotho是一种抗衰老蛋白, 主要表达于肾脏, 并与慢性肾脏疾病的发生发展密切相关^[42]. 研究发现选择性抑制HDAC3能够有效减轻慢性肾脏疾病中Klotho的损失和肾脏的损伤^[43].

近年来多项研究表明, SIRT1可通过负调控TGF- β 信号通路发挥抗肾脏纤维化作用^[44]. 在UUO, 5/6肾切除术中, 白藜芦醇激活SIRT1能促使Smad3去乙酰化进而抑制肾脏炎症, 从而降低TGF- β 1诱导的IV型胶原和纤连蛋白表达^[44,45]. 此外, 在UUO模型中, *Sirt1*^{+/-}小鼠与野生型小鼠相比, 纤维化和肾脏细胞凋亡更加严重. 进一步发现SIRT1可通过调控环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX2)发挥保护作用^[46]. 在肾小管细胞中过表达SIRT1介导Smad4去乙酰化可减少基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP7)在肾脏中的积累, 防止急性肾损伤发展成为肾小管间质纤维化^[47]. SIRT1还具有其他抗纤维化的机制. 内皮细胞中SIRT1缺失导致Notch信号通路活化, 进而导致毛细血管稀疏和肾脏硬化^[48]. 同时内皮细胞特异性敲除*Sirt1*的小鼠表型为内皮依赖性血管舒张和血管生成受损, 在早期出现自发性低水平纤维化. 基质金属蛋白酶-14(matrix metalloproteinase-14, MMP14)是SIRT1的作用靶点, 内皮SIRT1缺失可引起MMP14表达下调, 促进肾小球硬化的发生发展^[49]. 此外, SIRT1还能够通过作用于PGC-1 α 发挥抗纤维化作用^[45].

截至目前, 一般认为SIRT3在心脏中具有抗纤维化的作用^[50], 但在抗肾脏纤维化方面研究较少. 与同窝出生的野生型小鼠相比, SIRT3缺失小鼠表现出了更为严重的心脏和肾脏纤维化^[50]. 最近的研究表明, SIRT3缺失加重高血压引起的肾脏纤维化, 过表达SIRT3能够抑制血管紧张素II诱导的高血压肾病. 其作用机制可能是SIRT3去乙酰化Krüppel样因子15(Krüppel-like factor 15, KLF15), 进而负调控细胞外基质的合成^[51].

5 HDAC与急性肾损伤

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种常见

的临床疾病, 具有高发病率和死亡率的特点. 产生急性肾损伤的原因有很多, 如缺血/再灌注损伤(ischemic reperfusion injury, IRI)、脓毒症、横纹肌溶解、创伤和肾毒性药物^[52]. 其中肾小管上皮细胞在急性肾损伤中发挥重要作用^[53]. 研究表明HDAC抑制剂对急性肾损伤发挥保护作用^[54]. 在庆大霉素和IRI构建的急性小鼠肾损伤模型中, 使用一种新型HDAC抑制剂4-(苯硫基)丁酸甲酯(methyl-4-(phenylthio)butanoate, m4PTB), 能够增加肾小管上皮细胞增殖, 并减少急性肾损伤后肾脏纤维化的发生^[55]. 此外, SAHA和TSA能够降低顺铂诱导的肾小管上皮细胞凋亡, 通过调控Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associate X, Bax)易位, 释放细胞色素C, 抑制p53的磷酸化、乙酰化和活化发挥肾脏保护作用^[56]. 近期研究还发现, HDAC2可以与BMP-7的启动子结合, TSA或VPA通过靶向抑制HDAC2促进BMP-7的表观遗传水平, 从而抑制顺铂诱导肾小管上皮细胞的凋亡和肾脏损伤^[57]. 最近的一篇报道也指出, 在顺铂诱导的肾毒性模型中, HDAC抑制剂能够介导一种新型抗炎蛋白小胶质细胞/巨噬细胞WAP结构域蛋白(activated microglia/macrophage WAP domain protein, AM-WAP)发挥肾脏保护作用^[54]. 此外, 在顺铂诱导的急性肾脏损伤的小鼠模型中, 使用tubastatin A选择性抑制HDAC6能够减轻肾功能不全, 减少肾小管细胞凋亡并抑制炎症及自噬^[58]. 而在横纹肌溶解引起的急性肾损伤中, 使用选择性HDAC6抑制剂tubastatin A能够减轻肾小管损伤, 减少细胞凋亡, 诱导肾脏中的caspase-3失活, 抑制NF- κ B的磷酸化和多种细胞因子/趋化因子的表达, 并能够抑制丙二醛和维持超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的表达来降低氧化应激水平^[59]. 此外, 新的HDAC6抑制剂化合物23BB还可通过减少内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ER stress)抑制肾小管上皮细胞凋亡, 从而发挥肾脏保护作用^[60].

SIRT1也可通过调控多靶点对肾脏纤维化起到保护作用. SIRT1通过抑制缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)和激活缺氧诱导因子2 α (hypoxia inducible factor-2 α , HIF-2 α)保护缺氧诱导的肾脏损伤^[61], 也可以通过去乙酰化叉头转录因子3(forkhead box O3, FOXO3)诱导的过氧化氢酶, 减少氧化应激引起的细胞凋亡^[62]. 此外, 白藜芦醇通过激活SIRT1而使p53去乙酰化, 减少顺铂引起的近端小管细胞凋亡^[63]. 而肾近曲小管细胞特异性过表达SIRT1的小鼠可抵抗

顺铂引起的肾小管细胞损伤, 并通过增加线粒体 β -氧化, 上调过氧化氢酶和消除肾脏ROS发挥作用^[64]. 此外, SIRT1还能够活化PGC-1 α ^[65], 通过氧化磷酸化活化线粒体生物合成恢复肾小管损伤^[66].

近年来研究表明SIRT3能够抑制线粒体功能紊乱从而在急性肾损伤中发挥保护作用^[67,68]. 在顺铂诱导的肾脏损伤中, 肾脏中SIRT3表达降低, 导致线粒体膜上分裂线粒体的动力相关蛋白1(dynammin-related protein 1, DRP1)募集, 同时融合线粒体的视神经萎缩相关蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)下调, 导致动态平衡破坏, 线粒体发生分裂. 而活化SIRT3能够介导AMPK信号通路, 烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, Nampt)和PGC-1 α 的激活, 进而改善顺铂诱导的肾脏损伤^[67]. SIRT3在脓毒症诱导的急性肾损伤中活化SOD2抑制氧化应激^[69], 并抑制NF- κ B信号通路抑制炎症因子表达^[68].

6 HDAC与多囊肾病

常染色体显性多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)是最常见的人类遗传性肾脏疾病之一, 表现为患者双侧肾脏肾实质被大量囊肿取代, 最终可能发展成为终末期肾病. 常染色体显性多囊肾病主要由两种基因突变引起: *Pkd1*和*Pkd2*. 此外, 转录因子如EGFR和p53也参与到了多囊肾的生长发育过程中. 最近的研究揭示了HDAC在多囊肾发病机制中的调节作用. 其中*Hdac5*基因失活后减轻*Pkd2*^{-/-}小鼠的囊肿形成^[70]. HDAC6在囊泡表皮细胞中过度表达, 通过 α -tubulin去乙酰化参与调节纤毛形成和EGFR的运输. 使用HDAC6特异性抑制剂可以抑制肾囊肿生长^[71]. 此外 I 类HDAC抑制剂VPA和 II 类HDAC抑制剂TSA, 能分别减少*Pkd1*基因条件敲除小鼠囊肿的形成^[72]和改善*Pkd2*基因敲除小鼠肾功能的下降^[71].

图2 HDAC在肾脏疾病中的作用机制(网络版彩图)

在糖尿病肾病、肾脏纤维化、急性肾损伤和多囊肾病中, HDAC通过调控下游靶点发挥重要作用. A: HDAC抑制剂通过抑制炎症、纤维化、细胞凋亡、氧化应激和促进自噬发挥肾脏保护作用; B: Sirtuins通过促进自噬, 调控脂质代谢, 抑制炎症、纤维化、细胞凋亡, 并保护足细胞功能、线粒体生物合成和线粒体动力学发挥肾脏保护作用

7 总结与展望

综上所述, HDAC对肾脏具有非常重要的作用(图2)。但是, 考虑到HDAC家族成员较多且该领域多数的研究大多使用广谱HDAC抑制剂或某一类HDAC抑制剂, 因此, 有必要深入研究不同的HDAC在肾脏中发挥的功能, 通过基因组学全面分析HDAC抑制剂调控蛋

白乙酰化情况, 阐明HDAC调控肾脏功能的机制。在此基础上进一步研制特异性HDAC小分子抑制剂。同时需要指出的是, 虽然HDAC抑制剂已经在癌症治疗中进行了临床应用, 但是目前没有临床试验证明HDAC抑制剂对肾脏病患者的治疗效果。因此, 有必要尽快开启HDAC抑制剂对于肾脏病的可行性临床评估, 从而为未来肾脏病的治疗提供新的策略。

参考文献

- 1 Zammataro M, Sortino M A, Parenti C, et al. Hdac and hat inhibitors differently affect analgesia mediated by group ii metabotropic glutamate receptors. *Mol Pain*, 2014, 10: 10
- 2 Choudhary C, Kumar C, Gnäd F, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science*, 2009, 325: 834–840
- 3 Chun P. Therapeutic effects of histone deacetylase inhibitors on kidney disease. *Arch Pharm Res*, 2018, 41: 162–183
- 4 Wang Z Y, Qin W, Yi F. Targeting histone deacetylases: perspectives for epigenetic-based therapy in cardio-cerebrovascular disease. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12: 153–164
- 5 Finkel T, Deng C X, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 2009, 460: 587–591
- 6 Cheng H L, Mostoslavsky R, Saito S, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in sir2 homolog (sirt1)-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 10794–10799
- 7 Dickinson M, Johnstone R W, Prince H M. Histone deacetylase inhibitors: potential targets responsible for their anti-cancer effect. *Invest New Drugs*, 2010, 28: 3–20
- 8 Falkenberg K J, Johnstone R W. Histone deacetylases and their inhibitors in cancer, neurological diseases and immune disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13: 673–691
- 9 Codd R, Braich N, Liu J, et al. Zn(ii)-dependent histone deacetylase inhibitors: suberoylanilide hydroxamic acid and trichostatin a. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41: 736–739
- 10 Balasubramanian S, Verner E, Buggy JJ. Isoform-specific histone deacetylase inhibitors: the next step? *Cancer Lett*, 2009, 280: 211–221
- 11 Hess-Stump H, Bracker T U, Henderson D, et al. MS-275, a potent orally available inhibitor of histone deacetylases—the development of an anticancer agent. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39: 1388–1405
- 12 Weiwer M, Lewis M C, Wagner F F, et al. Therapeutic potential of isoform selective hdac inhibitors for the treatment of schizophrenia. *Future Med Chem*, 2013, 5: 1491–1508
- 13 Haggarty S J, Koeller K M, Wong J C, et al. Domain-selective small-molecule inhibitor of histone deacetylase 6 (hdac6)-mediated tubulin deacetylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 4389–4394
- 14 Advani A, Huang Q, Thai K, et al. Long-term administration of the histone deacetylase inhibitor vorinostat attenuates renal injury in experimental diabetes through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Am J Pathol*, 2011, 178: 2205–2214
- 15 Pang M, Zhuang S. Histone deacetylase: A potential therapeutic target for fibrotic disorders. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335: 266–272
- 16 Khan S, Jena G, Tikoo K, et al. Valproate attenuates the proteinuria, podocyte and renal injury by facilitating autophagy and inactivation of NF- κ B/iNOS signaling in diabetic rat. *Biochimie*, 2015, 110: 1–16
- 17 Leoni F, Zaliani A, Bertolini G, et al. The antitumor histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid exhibits antiinflammatory properties via suppression of cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 2995–3000
- 18 Noh H, Oh E Y, Seo J Y, et al. Histone deacetylase-2 is a key regulator of diabetes- and transforming growth factor- β 1-induced renal injury. *Am J Physiol-Renal*, 2009, 297: F729–F739
- 19 Chen J, Harris R C. Interaction of the EGF receptor and the hippo pathway in the diabetic kidney. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27: 1689–1700
- 20 Gilbert R E, Huang Q, Thai K, et al. Histone deacetylase inhibition attenuates diabetes-associated kidney growth: potential role for epigenetic modification of the epidermal growth factor receptor. *Kidney Int*, 2011, 79: 1312–1321
- 21 Wang X, Liu J, Zhen J, et al. Histone deacetylase 4 selectively contributes to podocyte injury in diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 2014, 86: 712–

- 22 Purushotham A, Schug T T, Xu Q, et al. Hepatocyte-specific deletion of sirt1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. *Cell Metab*, 2009, 9: 327–338
- 23 Wakino S, Hasegawa K, Itoh H. Sirtuin and metabolic kidney disease. *Kidney Int*, 2015, 88: 691–698
- 24 Bible E. Sirt1 attenuates diabetic albuminuria. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9: 696
- 25 Hasegawa K, Wakino S, Simic P, et al. Renal tubular sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing claudin-1 overexpression in podocytes. *Nat Med*, 2013, 19: 1496–1504
- 26 Liu R, Zhong Y, Li X, et al. Role of transcription factor acetylation in diabetic kidney disease. *Diabetes*, 2014, 63: 2440–2453
- 27 Walker A K, Yang F, Jiang K, et al. Conserved role of sirt1 orthologs in fasting-dependent inhibition of the lipid/cholesterol regulator srebp. *Genes Dev*, 2010, 24: 1403–1417
- 28 Li X, Zhang S, Blander G, et al. Sirt1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor lxr. *Mol Cell*, 2007, 28: 91–106
- 29 Kemper J K, Xiao Z, Ponugoti B, et al. Fxr acetylation is normally dynamically regulated by p300 and sirt1 but constitutively elevated in metabolic disease states. *Cell Metab*, 2009, 10: 392–404
- 30 Kim M Y, Lim J H, Youn H H, et al. Resveratrol prevents renal lipotoxicity and inhibits mesangial cell glucotoxicity in a manner dependent on the AMPK-SIRT1-PGC1 α axis in *db/db* mice. *Diabetologia*, 2013, 56: 204–217
- 31 Yoshizawa T, Karim M F, Sato Y, et al. Sirt7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell Metab*, 2014, 19: 712–721
- 32 Wang X X, Edelstein M H, Gafti U, et al. G protein-coupled bile acid receptor TGR5 activation inhibits kidney disease in obesity and diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27: 1362–1378
- 33 Zhang B, Cui S, Bai X, et al. SIRT3 overexpression antagonizes high glucose accelerated cellular senescence in human diploid fibroblasts via the SIRT3-FOXO1 signaling pathway. *Age*, 2013, 35: 2237–2253
- 34 Gounden S, Phulukdaree A, Moodley D, et al. Increased sirt3 expression and antioxidant defense under hyperglycemic conditions in hepg2 cells. *Metab Syndr Relat Disord*, 2015, 13: 255–263
- 35 Liu M, Liang K, Zhen J, et al. Sirt6 deficiency exacerbates podocyte injury and proteinuria through targeting notch signaling. *Nat Commun*, 2017, 8: 413
- 36 Niranjana T, Bielez B, Gruenwald A, et al. The notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease. *Nat Med*, 2008, 14: 290–298
- 37 Liu N, He S, Ma L, et al. Blocking the class i histone deacetylase ameliorates renal fibrosis and inhibits renal fibroblast activation via modulating TGF- β and EGFR signaling. *PLoS One*, 2013, 8: e54001
- 38 Choi S Y, Ryu Y, Kee H J, et al. Tubastatin a suppresses renal fibrosis via regulation of epigenetic histone modification and smad3-dependent fibrotic genes. *Vascul Pharmacol*, 2015, 72: 130–140
- 39 Pang M, Kothapally J, Mao H, et al. Inhibition of histone deacetylase activity attenuates renal fibroblast activation and interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Am J Physiol-Renal*, 2009, 297: F996–F1005
- 40 Yoshikawa M, Hishikawa K, Marumo T, et al. Inhibition of histone deacetylase activity suppresses epithelial-to-mesenchymal transition induced by Tgf- β 1 in human renal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 58–65
- 41 Liu R, Das B, Xiao W, et al. A novel inhibitor of homeodomain interacting protein kinase 2 mitigates kidney fibrosis through inhibition of the Tgf- β 1/smad3 pathway. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28: 2133–2143
- 42 Hu M C, Kuro-o M, Moe O W. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*, 2013, 180: 47–63
- 43 Lin W, Zhang Q, Liu L, et al. Klotho restoration via acetylation of peroxisome proliferation-activated receptor γ reduces the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2017, 92: 669–679
- 44 Zhang Y, Connelly K A, Thai K, et al. Sirtuin 1 activation reduces transforming growth factor- β 1-induced fibrogenesis and affords organ protection in a model of progressive, experimental kidney and associated cardiac disease. *Am J Pathol*, 2017, 187: 80–90
- 45 Li J, Qu X, Ricardo S D, et al. Resveratrol inhibits renal fibrosis in the obstructed kidney. *Am J Pathol*, 2010, 177: 1065–1071
- 46 He W, Wang Y, Zhang M Z, et al. Sirt1 activation protects the mouse renal medulla from oxidative injury. *J Clin Invest*, 2010, 120: 1056–1068
- 47 Simic P, Williams E O, Bell E L, et al. Sirt1 suppresses the epithelial-to-mesenchymal transition in cancer metastasis and organ fibrosis. *Cell Rep*, 2013, 3: 1175–1186

- 48 Kida Y, Zullo J A, Goligorsky M S. Endothelial sirtuin 1 inactivation enhances capillary rarefaction and fibrosis following kidney injury through notch activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478: 1074–1079
- 49 Vasko R, Xavier S, Chen J, et al. Endothelial sirtuin 1 deficiency perpetrates nephrosclerosis through downregulation of matrix metalloproteinase-14: relevance to fibrosis of vascular senescence. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25: 276–291
- 50 Sundaresan N R, Bindu S, Pillai V B, et al. SIRT3 blocks aging-associated tissue fibrosis in mice by deacetylating and activating glycogen synthase kinase 3 β . *Mol Cell Biol*, 2015, 36: 678–692
- 51 Li N, Zhang J, Yan X, et al. SIRT3-KLF15 signaling ameliorates kidney injury induced by hypertension. *Oncotarget*, 2017, 8: 39592–39604
- 52 Wen X, Murugan R, Peng Z, et al. Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective. *Contrib Nephrol*, 2010, 165: 39–45
- 53 Zuk A, Bonventre J V. Acute kidney injury. *Annu Rev Med*, 2016, 67: 293–307
- 54 Ranganathan P, Hamad R, Mohamed R, et al. Histone deacetylase-mediated silencing of AMWAP expression contributes to cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int*, 2016, 89: 317–326
- 55 Cianciolo Cosentino C, Skrypnik N I, Brilli L L, et al. Histone deacetylase inhibitor enhances recovery after AKI. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24: 943–953
- 56 Dong G, Luo J, Kumar V, et al. Inhibitors of histone deacetylases suppress cisplatin-induced p53 activation and apoptosis in renal tubular cells. *Am J Physiol-Renal*, 2010, 298: F293–F300
- 57 Ma T, Huang C, Xu Q, et al. Suppression of bmp-7 by histone deacetylase 2 promoted apoptosis of renal tubular epithelial cells in acute kidney injury. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e3139
- 58 Tang J, Shi Y, Liu N, et al. Blockade of histone deacetylase 6 protects against cisplatin-induced acute kidney injury. *Clin Sci*, 2018, 132: 339–359
- 59 Shi Y, Xu L, Tang J, et al. Inhibition of HDAC6 protects against rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Am J Physiol-Renal*, 2017, 312: F502–F515
- 60 Feng Y, Huang R, Guo F, et al. Selective histone deacetylase 6 inhibitor 23BB alleviated rhabdomyolysis-induced acute kidney injury by regulating endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 274
- 61 Dioum E M, Chen R, Alexander M S, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 2 signaling by the stress-responsive deacetylase sirtuin 1. *Science*, 2009, 324: 1289–1293
- 62 Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, et al. Sirt1 protects against oxidative stress-induced renal tubular cell apoptosis by the bidirectional regulation of catalase expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 372: 51–56
- 63 Kim D H, Jung Y J, Lee J E, et al. Sirt1 activation by resveratrol ameliorates cisplatin-induced renal injury through deacetylation of p53. *Am J Physiol-Renal*, 2011, 301: F427–F435
- 64 Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, et al. Kidney-specific overexpression of sirt1 protects against acute kidney injury by retaining peroxisome function. *J Biol Chem*, 2010, 285: 13045–13056
- 65 Tran M T, Zsengeller Z K, Berg A H, et al. PGC1 α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection. *Nature*, 2016, 531: 528–532
- 66 Funk J A, Schnellmann R G. Accelerated recovery of renal mitochondrial and tubule homeostasis with SIRT1/PGC-1 α activation following ischemia-reperfusion injury. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 273: 345–354
- 67 Morigi M, Perico L, Rota C, et al. Sirtuin 3-dependent mitochondrial dynamic improvements protect against acute kidney injury. *J Clin Invest*, 2015, 125: 715–726
- 68 Li N, Xie H, Li L, et al. Effects of honokiol on sepsis-induced acute kidney injury in an experimental model of sepsis in rats. *Inflammation*, 2014, 37: 1191–1199
- 69 Xu S, Gao Y, Zhang Q, et al. SIRT1/3 activation by resveratrol attenuates acute kidney injury in a septic rat model. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1–12
- 70 Xia S, Li X, Johnson T, et al. Polycystin-dependent fluid flow sensing targets histone deacetylase 5 to prevent the development of renal cysts. *Development*, 2010, 137: 1075–1084
- 71 Fan L X, Li X, Magenheimer B, et al. Inhibition of histone deacetylases targets the transcription regulator id2 to attenuate cystic epithelial cell proliferation. *Kidney Int*, 2012, 81: 76–85
- 72 Cao Y, Semanchik N, Lee S H, et al. Chemical modifier screen identifies hdac inhibitors as suppressors of pkd models. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 21819–21824

Role of histone deacetylases in the pathogenesis of kidney diseases

FU Yi & YI Fan

Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China

Recent clinical and experimental studies have indicated the importance of histone deacetylase (HDAC)-mediated epigenetic processes in the development of kidney disease. HDAC are a family of enzymes to balance the acetylation activities of histone acetyl transferases on chromatin remodeling and play essential roles in regulating gene transcription. In this review, we summarize the current knowledge about classifications, functions of HDAC and their roles and regulatory mechanisms in various kinds of kidney diseases including diabetic nephropathy, renal fibrosis, acute kidney injury and polycystic kidney disease. It is hoped that our understanding of HDAC-mediated epigenetic processes may provide new therapeutic approaches for the treatment of kidney disease.

histone deacetylase, HDAC inhibitors, diabetic nephropathy, renal fibrosis, acute kidney injury, polycystic kidney disease

doi: [10.1360/N052018-00154](https://doi.org/10.1360/N052018-00154)