

BRAP 基因与心脑血管疾病和代谢综合征研究进展

吕 朵, 朱益民

浙江大学医学院公共卫生系, 浙江 杭州 310058

[摘 要] BRAP (*BRCA1* associated protein) 是乳腺癌易感基因 *BRCA1* (breast cancer suppressor protein) 的一种相关蛋白质。*BRAP* 基因与多种肿瘤易感性的研究较多, 而与心脑血管疾病和代谢综合征的关系也逐渐受到关注。本文系统总结了近年来 *BRAP* 基因多态性与心血管疾病和代谢综合征等疾病易感性的关系及其在代谢调节方面可能的作用机制的研究结果, 以为将来的研究提供线索。

[关键词] *BRCA1* 蛋白质; 基因, *BRCA1*; 代谢疾病; 心血管疾病; 卒中; 综合征; 综述

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** A

Progress in the effects of *BRAP* gene on cardiovascular diseases

LV Duo, ZHU Yi-min (Department of Public Health, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Corresponding author: ZHU Yi-min, E-mail: zhuym@zju.edu.cn

[Abstract] BRAP (*BRCA1* associated protein) is one of *BRCA1* (Breast cancer suppressor protein) associated cytoplasmic proteins. *BRAP* gene has been found to be associated with the risk of some cancers, and the associations between *BRAP* and cardiovascular diseases and metabolic syndrome is gradually attracting much attention. However, the explicit mechanisms involved remain to be fully elucidated. We reviewed the association between *BRAP* gene and cardiovascular diseases and metabolic syndromes and the biologic mechanisms in the regulation of metabolism, hoping to provide clues on our future researches.

[Key words] *BRCA1* protein; Genes, *BRCA1*; Metabolic diseases; Cardiovascular diseases; Stroke; Syndrome; Review

收稿日期: 2014-03-19 接受日期: 2014-03-28 在线优先出版日期: 2014-07-10

基金项目: 国家自然科学基金 (81172755); 浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目和浙江省重点科技创新团队计划。

作者简介: 吕 朵 (1989 -), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为代谢综合征分子流行病学; E-mail: lvduo8905@gmail.com

通讯作者: 朱益民 (1968 -), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为慢性病流行病学和分子流行病学; E-mail: zhuym@zju.edu.cn

[J Zhejiang Univ (Medical Sci) , 2014,43 (5) :602-606.]

心脑血管疾病是威胁人类健康的主要疾病之一,2012 年调查发现心脑血管病死亡已占我国总死亡构成的 41%^[1]。代谢综合征是一组多重心血管危险因素在个体内聚集,以心血管损害为其主要临床后果的综合征,心血管危险因素主要包括肥胖、血脂异常、空腹血糖受损、高血压等。2001 年我国代谢综合征患病率为 16.5%,近年来呈现不断上升的趋势^[2]。心脑血管疾病和代谢综合征是环境因素与遗传因素共同作用导致的复杂疾病。BRAP(*BRCA1* associated protein)是乳腺癌易感基因 *BRCA1* (breast cancer suppressor protein)的一种相关细胞质蛋白,其作用主要是用于识别 *BRCA1* 的信号肽^[3]。*BRAP* 基因位于 12q24 染色体区域,含有 12 个外显子,基因长度约为 43.8 kb^[3-4]。最初的研究发现,*BRAP* 基因多态性与肿瘤易感性有关,已知 *BRAP* 基因会增加乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌和食管癌等恶性肿瘤的发病风险^[5-10]。近年来发现 *BRAP* 基因与心脑血管疾病的发生也有关。本文主要对近年来有关 *BRAP* 基因多态性与心脑血管疾病和代谢综合征的关联性以及可能作用机制方面的研究成果作一综述。

1 *BRAP* 基因多态性与心脑血管疾病和代谢综合征的关系

BRAP 基因仅在亚洲人群中发现与心血管疾病有关^[11-13],存在种族差异。研究的重点主要是 rs11066001 和 rs3782886 两个位点。rs3782886 多态(T→C)位于第 5 外显子,属于同义突变,在中国北京的汉族人群中突变率为 14.8%,在日本东京的日本人群中突变率为 23.9%,而在祖居北欧和西欧的美国犹他州居民人群、尼日利亚伊巴丹的约鲁巴人群中未发现突变。rs11066001 多态(T→C)位于第 3 内含子,在中国北京的汉族人群和日本东京的日本人群中 T 等位基因的频率为 83.3%,C 等位基因的频率为 16.7%,在其他种族中同样未发现突变。rs11066001 和 rs3782886 的突变虽然不会改变氨基酸序列,但可能对基因的转录活性有影响^[11]。这提示了 *BRAP* 基因对心肌梗死等心血管疾病及代谢性疾病的影响主要在亚洲人群。

2008 年,Ozaki 等^[11]在日本人群(2475 例病例和 2778 例对照)中运用了蛋白质-蛋白质交互作用方法,发现 *BRAP* 基因 rs11066001 位点和 rs3782886 位点与心肌梗死的发生有关,rs11066001 T 等位基因和 rs3782886 T 等位基因为风险基因,增加心肌梗死的发病风险,OR 值分别为 1.48(95% CI:1.36 ~ 1.61)和 1.42(95% CI:1.31 ~ 1.54)。这一结果在另一日本人群(862 例病例和 1113 例对照)和台湾人群(349 例病例和 994 例对照)中得到验证。这是首次研究发现 *BRAP* 基因与心脑血管疾病的发病风险存在关联。随后,Hinohara 等^[12]在日本和韩国人群中采用病例对照研究(1480 例病例和 2115 例对照)同样发现 *BRAP* rs11066001 位点可增加冠状动脉疾病的发病风险(OR 值为 1.65,95% CI:1.48 ~ 1.85)。2011 年在台湾人群中发现,*BRAP* rs11066001 与踝-踝指数(ankle-brachial index)相关。踝-踝指数是一种非侵入性的外周动脉疾病衡量指标,因此该研究提示 *BRAP* 基因的遗传易感性与外周动脉疾病的发病风险相关^[13]。2012 年日本人群关于冠状动脉粥样硬化性心脏病的全基因组相关性研究(GWAS)通过对 806 例病例和 1337 例对照的全基因组扫描,筛选出增加冠状动脉粥样硬化性心脏病发病风险的 *BRAP* rs11066001 和 rs3782886 等位基因,随后 9386 例的大样本验证研究证实了这两个危险等位基因位点^[15]。*BRAP* 基因对心血管疾病的影响作用已经较为明确,而作为多重心血管危险因素集合的慢性复杂性疾病代谢综合征与 *BRAP* 基因遗传易感性的关系也逐渐受到关注。2013 年 Wu 等^[14]在 1190 例中国人群中(其中代谢综合征患者 299 例)发现 *BRAP* rs11066001 C 等位基因和 rs3782886 C 等位基因为代谢综合征保护基因,携带该基因的人群代谢综合征发病风险低(其中 rs11066001 的 OR 值为 0.70,95% CI:0.51 ~ 0.96;rs3782886 的 OR 值为 0.69,95% CI:0.50 ~ 0.94)。综合以上研究结果,一般认为 *BRAP* 基因的 rs11066001 和 rs3782886 位点与心脑血管疾病和代谢综合征的发病相关,野生突变型对机体有保护作用。

2 BRAP 基因对代谢调节可能的作用机制

2.1 BRAP 蛋白对核转移的影响

BRAP 最开始发现是一种细胞质蛋白质,主要作用是抑制乳腺癌易感基因 *BRCA1-1* 的核转移,对 *BRCA1-1* 的表达产生影响^[3]。进一步研究发现,BRAP 通过影响细胞周期抑制剂 p21 的核定位信号来调节单核细胞的分化。p21 基因是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitor)家族中的重要一员,当细胞受到外界损害或过于老化时,p21 对细胞的生长和分化发生抑制作用,使细胞开始自我修复或启动一种导致细胞自然老化死亡的过程^[16]。体内和体外实验均发现,p21 和 BRAP 两者有直接的作用,p21 的核定位信号能与 BRAP 的羧基端结合,p21 与 BRAP 共转染实验后,p21 在细胞质中表达,当 BRAP 的表达上调后,p21 的表达也随之发生上调,从而影响了单核细胞的变异分化^[17]。

2.2 BRAP 基因对有丝分裂的影响

Matheny 等^[18]发现 *BRAP* 基因可以阻碍有丝分裂的信号传导,是 Raf-MEK-ERK (Raf-mitogen-activated protein kinase-extracellular signal regulated kinase) 信号通路上的阈值调节器。Raf-MEK-ERK 是已知的最为重要的信号转导途径之一,该通路不仅可以调节细胞的多种正常生理功能,更在多种生理和病理过程以及疾病的发病机制中发挥着重要作用^[19-20]。Ras 蛋白是 Raf-MEK-ERK 信号通路上游的一种小体蛋白,是 ras 癌基因的翻译产物,具有活化态的 GTP 和非活化态的 GDP 两种结构构象,通过上述两种结构构象的相互转换,从而在信号转导过程中发挥开关作用^[21]。Ras 激酶会受到多种外界因素的刺激,*BRAP* 基因正是通过调整 Ras 激酶抑制剂(KSR)的结构活性来调控促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的信号。MAPK 激酶在信号通路中具有调控细胞活化、生长、分化、转化及产生炎症因子的作用^[8, 18, 20]。有研究提出,BRAP 基因通过对 IMP 和 Ras 的作用抑制 Raf-MEK-ERK 的信号通路作用,影响 CD4⁺ T 细胞的 γ 干扰素的分泌^[22]。

2.3 BRAP 基因对炎症通路的影响

Liao 等^[23]研究了 *BRAP* 基因对炎症通路的影响。*BRAP* 基因抑制核因子 κ B (nuclear factor

kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 炎症通路的活性主要依赖于减少 NF- κ B 发生核转移。NF- κ B 通路中,NF- κ B 二聚体可以通过各种翻译后的修饰作用而被激活,并进入到细胞核中,与目的基因相结合,促进目的基因的转录。研究发现,*BRAP* 基因主要与 NF- κ B 通路中 IKK 信号小体中 (NFKBIB) 这种主要成分有关^[23]。NFKBIB (I κ B β) 的主要作用是掩盖 NF- κ B 的核定位,阻止其入核及与 DNA 的结合,使其以非活化的形式存在于细胞质中^[24-25]。蛋白质免疫印迹法进一步证明了 *BRAP* 基因沉默可影响 I κ B β 的降解。通过脂多糖和 IL-1 诱导 *BRAP* 基因表达,上调 IKK 活性,I κ B β 蛋白酶体退化,NF- κ B 核转移增强,从而刺激炎症因子表达^[26]。I κ B β 在 NF- κ B 通路被脂多糖和 IL-1 刺激时会降低,而另一信号小体 I κ B α 则在任一已知的炎症诱导物(如 IL-2、IL-6、GM-CSF、ICAM-1 和 MHC I 类分子等)作用下都会降低^[24]。*BRAP* 基因主要作用于 I κ B β 而非 I κ B α 。I κ B α 在细胞通路受到诱导时产生的反应较为迅速,相反 I κ B β 对 NF- κ B 的作用是缓慢而持久的^[27]。有类似的文献报道,非磷酸化的 I κ B β 相较于磷酸化 I κ B α 对 NF- κ B 通路产生更持久的影响^[25, 28]。目前,*BRAP* 基因对 I κ B β 的影响是通过磷酸化、泛素化或是光分解需要进一步研究。但多项研究结果均证实 NF- κ B 炎症通路与心血管疾病、肥胖、胰岛素抵抗代谢性疾病相关^[29-30]。

3 结 语

BRAP 基因的遗传多态性与心脑血管疾病及代谢综合征的发病相关,且作用机制主要为以下 3 个部分:首先是 BRAP 蛋白会影响核转移,使相应的单核细胞分化变异受到影响;其次,*BRAP* 基因具有阻碍有丝分裂信号传导的功能,可以调控细胞活化、生长、分化、转化及产生炎症因子等作用;再次,最重要的作用机制可能是 *BRAP* 基因对 NF- κ B 炎症通路的影响:通过脂多糖和 IL-1 的刺激,诱导 *BRAP* 基因表达,从而刺激炎症因子表达。上述的 3 个过程并不是独立作用,而是相辅相成同时作用于机体的。在上述机制的作用下,*BRAP* 基因的遗传易感性对亚洲人群的冠状动脉疾病及外周动脉疾病等心血管疾病均有影响。逐渐了解 *BRAP* 基因的作用机制可为寻找治疗相关

癌症和心血管疾病的靶标提供线索。

参考文献:

- [1] 张啸飞, 胡大一, 丁荣晶, 等. 中国心脑血管疾病死亡现状及流行趋势 [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40 (3): 600.
ZHANG Xiao-fei, HU Da-yi, DING Rong-jing, et al. Status and trend of cardio-cerebral-vascular diseases mortality in China: data from national disease surveillance system between 2004 and 2008 [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2012, 40(3):600. (in Chinese)
- [2] 顾东风, REYNOLDS K, 杨文杰, 等. 中国成年人代谢综合征的患病率 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(3): 181-186.
GU Dong-feng, REYNOLDS K, YANG Wen-jie, et al. The prevalence of metabolic syndrome in the general adult population aged 35-74 years in China [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2005, 13(3): 181-186. (in Chinese)
- [3] LI S, KU C Y, FARMER A A, et al. Identification of a novel cytoplasmic protein that specifically binds to nuclear localization signal motifs [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273 (11): 6183-6189.
- [4] 李 星, 吴晓阳, 仲 宁, 等. BRAP rs3782886 A > G 基因多态性与食管癌易感性的关系 [J]. *江苏医药*, 2012, 38 (21): 2554-2556.
LI Xing, WU Xiao-yang, ZHONG Ning, et al. Relationship of BRAP rs3782886 A > G polymorphism and susceptibility to esophageal cancer [J]. *Jiangsu Medical Journal*, 2012, 38 (21): 2554-2556. (in Chinese)
- [5] JAKUBOWSKA A, GRONWALD J, MENKISZAK J, et al. Ovarian cancer risk in Polish BRCA1 mutation carriers is not associated with the prohibitin 3' untranslated region polymorphism [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8:90.
- [6] SKASKO E, KLUSKA A, NIWINSKA A, et al. Age at onset of bilateral breast cancer, the presence of hereditary BRCA1, BRCA2, CHEK2 gene mutations and positive family history of cancer [J]. *Onkologie*, 2009, 32 (4):182-188.
- [7] CUI R, KAMATANI Y, TAKAHASHI A, et al. Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137 (5):1768-1775.
- [8] O'NEILL L A. Targeting signal transduction as a strategy to treat inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5 (7):549-563.
- [9] TANG J, XI S, WANG G, et al. Prognostic significance of BRCA1-associated protein 1 in colorectal cancer [J]. *Med Oncol*, 2013, 30 (2): 541.
- [10] ROMANOWICZ-MAKOWSKA H, SMOLARZ B, LANGNER E, et al. Analysis of microsatellite instability and BRCA1 mutations in patients from hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) family [J]. *Pol J Pathol*, 2005, 56 (1):21-26.
- [11] OZAKI K, SATO H, INOUE K, et al. SNPs in BRAP associated with risk of myocardial infarction in Asian populations [J]. *Nat Genet*, 2009, 41 (3): 329-333.
- [12] HINOHARA K, OHTANI H, NAKAJIMA T, et al. Validation of eight genetic risk factors in East Asian populations replicated the association of BRAP with coronary artery disease [J]. *J Hum Genet*, 2009, 54 (11):642-646.
- [13] TSAI P C, LIN T H, HSU P C, et al. Polymorphism of 270 A > G in BRAP is Associated with Lower Ankle-Brachial Index in a Taiwanese Population [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18 (5):413-420.
- [14] WU L, XI B, HOU D, et al. The single nucleotide polymorphisms in BRAP decrease the risk of metabolic syndrome in a Chinese young adult population [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2013, 10 (3):202-207.
- [15] TAKEUCHI F, YOKOTA M, YAMAMOTO K, et al. Genome-wide association study of coronary artery disease in the Japanese [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20 (3):333-340.
- [16] WANG Y, FISHER J C, MATHEW R, et al. Intrinsic disorder mediates the diverse regulatory functions of the Cdk inhibitor p21 [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7 (4):214-221.
- [17] ASADA M, OHMI K, DELIA D, et al. Brap2 functions as a cytoplasmic retention protein for p21 during monocyte differentiation [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24 (18):8236-8243.
- [18] MATHENY S A, CHEN C, KORTUM R L, et al. Ras regulates assembly of mitogenic signalling complexes through the effector protein IMP [J]. *Nature*, 2004, 427 (6971):256-260.
- [19] CHANG F, STEELMAN L S, SHELTON J G, et al. Regulation of cell cycle progression and apoptosis by the Ras/Raf/MEK/ERK pathway (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2003, 22 (3): 469-480.
- [20] ORY S, MORRISON D K. Signal transduction: implications for Ras-dependent ERK signaling [J].

- Curr Biol**, 2004, 14 (7):R277-R278.
- [21] MARGARIT S M, SONDERMANN H, HALL B E, et al. Structural evidence for feedback activation by Ras. GTP of the Ras-specific nucleotide exchange factor SOS [J]. **Cell**, 2003, 112 (5): 685-695.
- [22] CZYZYK J, CHEN H C, BOTTOMLY K, et al. p21 Ras/impedes mitogenic signal propagation regulates cytokine production and migration in CD4 T cells [J]. **J Biol Chem**, 2008, 283 (34):23004-23015.
- [23] LIAO Y C, WANG Y S, GUO Y C, et al. BRAP Activates Inflammatory Cascades and Increases the Risk for Carotid Atherosclerosis [J]. **Mol Med**, 2011, 17 (9-10):1065-1074.
- [24] BALDWIN A S JR. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights [J]. **Annu Rev Immunol**, 1996, 14:649-683.
- [25] HERTLEIN E, WANG J, LADNER K J, et al. RelA/p65 regulation of IkappaBbeta [J]. **Mol Cell Biol**, 2005, 25 (12):4956-4968.
- [26] TAKASHIMA O, TSURUTA F, KIGOSHI Y, et al. Brap2 regulates temporal control of NF-kappaB localization mediated by inflammatory response [J]. **PLoS One**, 2013, 8 (3):e58911.
- [27] HOFFMANN A, LEVCHENKO A, SCOTT M L, et al. The IkappaB-NF-kappaB signaling module: temporal control and selective gene activation [J]. **Science**, 2002, 298 (5596):1241-1245.
- [28] SUYANG H, PHILLIPS R, DOUGLAS I, et al. Role of unphosphorylated, newly synthesized I kappa B beta in persistent activation of NF-kappa B [J]. **Mol Cell Biol**, 1996, 16 (10):5444-5449.
- [29] ZHANG X, ZHANG G, ZHANG H, et al. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity [J]. **Cell**, 2008, 135 (1):61-73.
- [30] CAI D, YUAN M, FRANTZ D F, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB [J]. **Nat Med**, 2005, 11 (2):183-190.

[本文编辑 沈 敏 蒋婉洁]

· 学术动态 ·

陈忠教授团队最新成果:纳米水凝胶载药系统 提高抗癫痫药物治疗效

2014年7月,浙江大学药学院陈忠教授团队在《应用化学国际版》(*Angewandte Chemie International Edition*)杂志上发表了题为“Angiopep-conjugated electro-responsive hydrogel nanoparticles: therapeutic potential for epilepsy”的研究文章(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201403846/abstract>)。文章首次报道了电场敏感的纳米水凝胶载药系统能提高抗癫痫药物的治疗效果。

癫痫是神经系统最常见的疾病之一,具有病因复杂、发病突然、反复发作的特点。癫痫的发作起源于脑内神经元阵发性异常超同步化的电活动,当癫痫灶过度兴奋不能被超级化电位完全抑制时,癫痫样放电就有可能通过正常轴突通路和生理机制向邻近脑区传播并最终进入发作期。因此,如何将癫痫灶异常放电限制在局部并及时抑制放电是阻止癫痫发作的关键。而目前治疗癫痫的主要手段仍然是通过长期有规律地应用抗癫痫药物来控制发作,绝大多数抗癫痫药物均存在脑靶向性较差和治疗指数较小(副作用大)的缺点。

针对上述难点问题,研究人员巧妙地利用电场敏感纳米水凝胶受电场刺激可将电能转化为机械能的原理,结合癫痫发作的电生理机制和制剂技术,构建电场敏感纳米水凝胶作为药物载体,使药物在癫痫灶点(异常放电区)局部迅速释放达到治疗浓度,抑制神经元的异常放电。其次,为了进一步提高抗癫痫药物透过血脑屏障的能力,研究人员构建了受体及多肽介导的脑靶向智能给药系统,具有敏感的电场响应性和较好的神经相容性,具有高效的靶向性并能提高现有抗癫痫药物的治疗指数。本研究结果为药物治疗癫痫提供了一种全新的研究和治疗策略,有望实现癫痫治疗的突破。

癫痫发病机制和治疗手段是该研究组的重要研究方向之一,上述研究是与药剂专业合作的成果,文章共同第一作者为在职博士生应晓英及汪仪博士。课题获国家自然科学基金重点项目和浙江省自然科学基金重点项目等资助。