

心血管科

肾素血管紧张素系统基因多态性与高血压

发表时间: 2011-12-12 9:04:40 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 叶佳颖,钟久昌,高平进 作者单位: 宁波大学医学院分子高血压病研究室, 浙江 宁波市 315211;上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压研究所

【摘要】研究表明, 肾素血管紧张素系统(RAS)的异常活动与高血压病的发生和发展有着密切的联系。本文就 RAS 中的4个重要成员血管紧张素原(AGT)、血管紧张素转换酶(ACE)、ACE2及血管紧张素 II 1型受体(AT1R)的组织分布、分子生物学特性、基因多态性及其与高血压的关系作一综述。

【关键词】 高血压,肾素-血管紧张素系统,基因

自从1898年肾素发现以来, 对肾素血管紧张素系统(reninangiotensin system, RAS)的认识和研究已经经历了一个多世纪。RAS作为心血管系统的重要调节因素, 对高血压的发生和发展发挥了关键的作用。2000年, 血管紧张素-转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)2(ACE2)的发现为 RAS 系统注入了新的活力,开辟了RAS系统研究的新方向[1]。现就 RAS 系统中4个重要成员即血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)、ACE、ACE2和血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 1型受体(AT1R)的基因多态性及与高血压的关系作一综述。

1 血管紧张素原(AGT)

1.1 AGT 组织分布及生物学特性

AGT是局部RAS的主要成分之一, 是合成Ang II 的唯一前体[2]。AGT主要在肝脏合成, 血浆AGT主要来自肝脏。此外, 脑、大动脉、肾脏、肾上腺和脂肪组织也能合成AGT。人AGT基因定位于1号染色体长臂42~43区, AGT cDNA由1 455个核苷酸组成, 编码含有485个氨基酸的蛋白质。AGT基因由5个外显子和4个内含子构成, 全长13 kb[3]。AGT作为肾素的底物在调节血压上具有重要作用, 其血浆浓度与血压有密切联系。血浆AGT水平与舒张压有明显关系, 高血压患者及其后代的血浆AGT水平明显高于正常人及其后代。

1.2 AGT基因多态性与高血压

至今已发现AGT基因有15种变异, 其中第2外显子上521位核苷酸C→T突变导致第174位氨基酸由苏氨酸(T)变成蛋氨酸(M)(T174M);第704位核苷酸T→C突变导致第235位氨基酸由蛋氨酸变成苏氨酸(M235T), 目前对于M235T等位基因的研究较多[4]。研究发现T纯合子个体血清AGT水平较野生型纯合子个体约高出270ng/ml[5]。研究发现235T突变与AGT浓度有关, 并且高血压患者血浆中的AGT水平高, 其后代血浆AGT水平也高。AGT M235突变可引起血浆AGT水平轻度增加, 导致Ang I和Ang II 增加, 最终引起血压升高, 这可能是M235T突变产生高血压的重要原因。但也有研究发现235T等位基因与血压没有相关性[6], M235T可能仅是高血压发生相关的一个遗传标记, 与其他的调节机制共同参与高血压的发生发展。

特色服务 Serves


- 在线投稿
- 投稿指南
- 绿色通道
- 特色专区
- 服务流程
- 常见问题
- 编辑中心
- 期刊阅读

期刊约稿

- 中国社区医师
- 吉林医学
- 中外医疗
- 中国医学工程
- 中国卫生产业

推荐期刊

吉林医学



- 期刊介绍
- 在线阅读
- 在线订阅
- 在线投稿

论文修改实例

2.1 ACE 组织分布及生物特性

人ACE是由1306个氨基酸组成的糖蛋白,活性中心含金属锌,具有羧基肽酶活性,相对分子质量为90~160 kDa。ACE基因位于染色体17q23区,约21 kb,有26个外显子和25个内含子。ACE除存在于血管内细胞膜上外,也存在于其他细胞上,尤以脑脉络丛含量最高,在肺、肾脏、小肠、脑、心脏、肾上腺都发现了ACE酶的活性。ACE可以是膜结合的,通过靠近C末端的一个疏水的跨膜域被固定在血管内膜上;也可以是水溶性的,通过ACE分泌酶切掉羧基末端形成水溶性的血清形式。ACE在RAS发挥着重要作用,主要为切割Ang I C端的两个氨基酸,使之成为具有强缩血管作用的Ang II,同时也可降解扩血管物质缓激肽,从而调节血管张力,维持机体血压稳定。

2.2 ACE的基因多态性与高血压

ACE与高血压的相关研究主要集中在U等位基因, T等位基因以及第16个内含子的一段287 bp缺失基因型(D型)和插入基因型(I型)多态性,由I、D等位基因组成II、ID、DD3种基因型[7]。DD型血浆ACE的水平 and 活性高于II型和ID型,在16内含子内可能存在一个参与调节血浆 ACE分泌的调控基因, DD型缺失287 bp的片断,失去对ACE基因的调控,使血浆ACE的水平增高,导致Ang II增高,进一步降解缓激肽等舒血管物质,导致局部血管收缩和血管平滑肌细胞的增生,其结果可促使高血压的产生和发展。Fatini等[8]研究了ACE基因I/D多态性与高血压患者腹主动脉瘤发生之间的关系,结果发现I/D基因型频率在患者和对照组明显不同, DD基因型与该病相关联,认为DD基因型是高血压患者发生腹主动脉瘤的易感因素。Moleda等[9]研究发现,糖尿病患者的ACE DD基因的多态性与高血压的发病率无关,但与收缩压和舒张压的升高有关。

3 血管紧张素 II 1型受体(AT1R)

3.1 AT1R组织分布和生物特性

AT1R主要分布于血管平滑肌和心脏,还存在于脑、肾和肾上腺等组织。AT1R基因位于3号染色体长臂2区1-5带,它的cDNA长1 077 bp,基因全长47kb,包含5个外显子,其中外显子5上含开放阅读架,能编码359个氨基酸,为单拷贝基因。Ang II通过激活AT1R激活磷脂酶C(PLC),使二磷脂酰肌醇水解成三磷脂酰肌醇(IP3)和二磷脂酰甘油(DAG),进而通过蛋白激酶C产生各种生物性效应。同时Ang II通过激活AT1R可抑制腺苷酸环化酶的活性,减少细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的生成,从而引起血管收缩作用。

3.2 AT1R基因多态性与高血压

1994年,法国学者Bonnardeaux[10]使用聚合酶链式反应(PCR)/单链构象多态性分析(PCR/SSCP)等技术扩增了AT1R基因编码区和3'端非翻译区,检测到5个多态性(T573→C;A1062→G;A1166→C;G1517→T;A1878→G)。进一步分析A1166→C位置的多态性,发现有三种基因型,分别为含166 bp的AA型,含139 bp的CC型和含166 bp的AC型。众多研究资料表明1166C等位基因与增加动脉壁对血管紧张素的反应性及影响血管舒缩功能有关,1166C等位基因变异可造成小血管局部出血型中风[11]。由于A1166C多态性位于AT1R基因的非编码区,对AT1R基因转录和翻译不会产生直接影响,因此孟超等[12]推测: A1166C等位基因致病的原因可能是与AT1R基因的某一功能性核苷酸序列存在连锁不平衡,进而影响基因对血管紧张素的调节作用。

4 血管紧张素转换酶2(ACE2)

4.1 ACE2 组织分布及生物学特性

ACE2是迄今为止发现的人类ACE的第一个同源基因。人类ACE2基因已被克隆并定位于X染色体的Xp22位点上,基因全长40kb,其cDNA含3 325个碱基, mRNA全长为3 396 bp,其中18个外显子中17个与ACE外显子的大小、形态相似,说明这两个基因来自于同一个祖先基因[1]。与ACE相比,ACE2的分布更具有组织特异性,ACE2在心脏、肾脏、肺脏和睾丸等组织中高表达,在肝、结肠、小肠和卵巢中中度表达[1,13~15]。人类ACE2含有805个氨基酸,属于I型膜镶嵌糖蛋白,其结构由三部分组成:位于细胞膜外的金属蛋白酶锌结合域、单一的跨膜结构域和42个氨基酸组成的胞浆内尾端[14]。ACE2与ACE分子结构极为相近,两者在金属蛋白酶的催化区约有42%的同源性,不同的是ACE2仅含有一个催化区。ACE2通过裂解Ang II生成舒血管物质肽Ang-(1-7)。近年来,本课题组和国内外其它研究小组发现,ACE2/Ang-(1-7)信号通路具有抗心血管增殖、降血压、抗炎症、抗氧化、保护血管内皮、促细胞凋亡等作用[1,13~15]。作为RAS体系新的调控因子,ACE2基因通过调节Ang II/Ang-(1-7)平衡在维持心血管、肾脏功能以及血压稳定中发挥关键性作用[13,14]。

4.2 ACE2基因多态性

尽管ACE2基因正好位于几个动物模型连锁分析所揭示的数量性状位点,但至今对于ACE2基因多态性及其在人群中的分布的相关报道还很少。刘同宝等[16]选取华北地区高血压患者745例,对ACE2基因的启动子区、5'非编码区、外显子及邻近内含子和3'非编码区设计引物进行分段扩增,采用直接测序法获得ACE2基因的单核苷酸多态性(SNP),并对所发现的SNP在高血压和正常血压人群中进行病例对照研究。其结果检出一个G8790A多态性位点,位于第3内含子第4碱基,此位点G/A基因分布与高血压无相关性,但可能与高血压伴心功能不全有关。最新研究[17]表明ACE2另一多态性位点A1075G与高血压相关,1075GG基因型患者收缩压明显高于1075AG和1075AA基因型。国内祝之明等[18]研究发现ACE2基因A/G多态性与代谢综合征患者的高血压密切相关。而澳大利亚Benjafield等[19]对152例高血压病患者在ACE2第1, 3, 11, 16号内含子上进行SNP分析提示ACE2多态性与高血压病相关性不显著。高血压是一种多基因相关性疾病,需要多基因的共同累积效应才能出现最终的表型,而且对于不同的

血压群体中ACE2基因的多态性与高血压病存在相关性可能有所不同。

5 展望

RAS在高血压病的发生、发展中具有极为重要的作用。随着分子遗传学和分子生物学理论与技术的开展,更多的酶、多肽和调节途径参与了RAS系统的生理功能,使得这个系统更加复杂。近年来对于RAS各成员基因多态性与高血压相关性的研究较多,但研究结论不一,故仍需结合不同种族、不同地区分布的人群,进行大样本的更广泛和深入地研究,从而有助于阐明高血压的发病机制,为高血压病防治提供新的策略。

【参考文献】

- [1]钟久昌,余细勇,于汇民,等.人ACE2基因真核表达载体的构建及其转染人内皮细胞的研究[J].心血管康复医学杂志,2007,16(4):325-328.
- [2]Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the reninangiotensin system[J]. Circulation, 1993, 87(6): 1816-1828.
- [3]Dickson ME, Sigmund CD. Genetic basis of hypertension. Revisiting angiotensinogen[J]. Hypertension, 2006, 48(1):1-7.
- [4]Jiang X, Sheng HH, Lin G, et al. Effect of reninangiotensinaldosterone system gene polymorphisms on blood pressure response to antihypertensive treatment[J]. Chin Med J, 2007, 120(9):782-786.
- [5]Brand E, Chatelain N, Paillard F, et al. Detection of putative functional angiotensinogen (AGT) gene variants controlling plasma AGT levels by combined segregationlinkage analysis[J]. Eur J Hum Genet, 2002, 10:715-723.
- [6]Ortlepp JR, Metrikat J, Mevissen V, et al. Relation between the angiotensinogen (AGT) M235T gene polymorphism and blood pressure in a large, homogeneous study population[J]. Journal of Human Hypertension, 2003, 17, 555-559.
- [7]Jiménez PM, Conde C, Casanegra A,et al. Association of ACE genotype and predominantly diastolic hypertension: a preliminary study[J]. Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2007, 8(1): 42-44.
- [8]Fatini C, Pratesi G, Sofi F,et al. ACE DD genotype: a predisposing factor for abdominal aortic aneurysm[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2005, 29:227-232.
- [9]Moleda P, Majkowska L, Safranow K,et al. I/D polymorphism of angiotensin I converting enzyme gene and arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Pol Merkur Lekarski, 2007, 22(129):169-172.
- [10]Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension[J]. Hypertension, 1994, 24(1): 63-69.
- [11]Szolnoki Z, Maasz A, Magyar L,et al. The combination of homozygous MTHFR 677T and angiotensin II type-1 receptor 1166C variants confers the risk of smallvesselassociated ischemic stroke[J]. J Mol Neurosci, 2007, 31(3):201-207.
- [12]孟超,陆惠华,方宁远,等.老年高血压患者AT1R基因A1166C多态性及降压药物对其的影响[J].高血压杂志,2002,10(4):347-350.
- [13]Zhong JC, Yu XY, Lin QX, et al. Enhanced angiotensin converting enzyme 2 regulates the insulin/Akt signalling pathway by blockade of macrophage migration inhibitory factor expression[J]. Br J Pharmacol, 2008, 153(1):66-74.
- [14]Der Sarkissian S, Huentelman MJ, Stewart J, et al. ACE2: A novel therapeutic target for cardiovascular diseases[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2006, 91(1-2): 163-198.
- [15]Zhong JC, Huang DY, Yang YM,et al. Upregulation of angiotensin converting enzyme 2 by alltrans retinoic acid in spontaneously hypertensive rats[J]. Hypertension, 2004(6), 44: 907-912.
- [16]刘同宝,商惠萍,张奎星,等.血管紧张素转换酶2基因多态性与原发性高血压的关系[J].中华医学遗传学杂志,2005,22(5):569-571.
- [17]Niu W, Qi Y, Hou S,et al. Correlation of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphisms with stage 2 hypertension in Han Chinese[J]. Transl Res, 2007, 150(6):374-380.
- [18]Zhong J, Yan Z, Liu D, et al. Association of angiotensin converting enzyme 2 gene A/G polymorphism and elevated blood pressure in Chinese patients with metabolic syndrome[J]. Lab Clin Med, 2006, 147(2): 91-95.
- [19]Benjafeld AV, Wang WY, Morris BJ. No association of angiotensin converting enzyme 2 gene (ACE2) polymorphisms with

最热点



考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

相关文章



▶ 肾素血管紧张素系统基因多态性与高血压

2011-12-12

★ 加入收藏夹

👤 复制给朋友

🌐 分享到外站

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论

重置

▲ 上一页

当前第1页，共1页

▼ 下一页