

染色质重塑酶 BRG1 在心血管发育和疾病中的作用

王树伟 徐志云

【摘要】 染色质重塑复合物能够对基因表达进行重新编程,从而在哺乳动物的心血管胚胎发育和出生后病理生理过程中发挥重要作用。包含 BRG1 的染色质重塑复合物能够促进心血管相关转录因子与基因启动子结合以调节基因转录。进一步的研究或有助于发现更加特异性的心脏疾病相关基因及发病机制。BRG1 在主动脉平滑肌和心肌细胞及细胞外基质领域的研究结果,提示其在心血管疾病的发病过程中发挥重要作用。

【关键词】 染色质重塑;BRG1;心血管发育;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.03.011

染色质重塑复合物在哺乳动物的胚胎发育和出生后成长过程中发挥极其重要的作用^[1]。通过调控转录影响细胞分化,作用于广泛组织,并贯穿于单细胞和出生后的发育过程。BRG1 (brahma-related gene 1) 作为染色质重塑复合物关键酶,在肿瘤细胞的增殖、迁移过程中发挥重要作用^[2]。近年来,BRG1 在心血管的胚胎发育以及在心血管疾病发生和进展过程中的基因调控机制取得进展。

1 染色质重塑复合物与 BRG1 关键酶

人类细胞核内组蛋白与 DNA 的相互接触使得基因位点在核小体上保持稳定,同时,也使得调控因子难以接近相应的 DNA 序列。因此,为了暴露目的基因位点以发挥生理或病理性作用,染色质需要经过必要的“修饰”以改变核小体位置及组蛋白与 DNA 之间的结合。目前认为至少有 3 种方式改变染色质结构:DNA 甲基化、ATP 酶依赖的染色质重塑和组蛋白共价修饰^[1]。SWI/SNF 染色质重塑复合物能够利用自身 ATP 酶的水解作用获得能量进行染色质修饰和基因表达调控。通过亚基的相互作用,SWI/SNF 复合物能够调节自身活性并与特异性启动子结合以影响基因转录过程^[3]。

BRG1 或 BRM 蛋白是 SWI/SNF 染色质重塑复合物的关键亚基,具有 DNA 依赖的 ATP 酶活性,能够通过 ATP 水解提供动力实现染色体重组,几乎表达于人体所有的组织中。BRG1 和 BRM 具有高度的序列同源性,并且表现出相似的生物学作用。尽管如此,这两种关键亚基在细胞活动进程中

发挥着多种不同的效用^[4-6]。这些研究也提示,BRM 能够补充或部分替代 BRG1 的功能,而 BRG1 在血管和胃肠道的平滑肌发育过程中发挥着 BRM 无法完成的特殊作用。BRG1 蛋白是由在进化上高度保守的多个功能结构域组成,这些结构域在识别目标组蛋白亚基、解螺旋和募集转录因子与特异性基因启动子结合等方面发挥作用^[7-8]。

2 BRG1 在心血管发育中的作用

在心脏发育中,染色质重塑复合物利用时间和空间效应的特殊方式调控心血管组织的形成^[9]。BRG1 在心肌细胞中通过控制相关基因表达以调控细胞增殖分化。骨形态发生蛋白 10 (BMP10) 是心肌细胞增殖的重要分子,同时 P57^{kip2} 是一种能够抑制细胞周期过程的细胞周期依赖蛋白激酶抑制剂^[10]。在小鼠胚胎细胞中,BRG1 通过促进 BMP10 基因和抑制 P57^{kip2} 基因表达以促进心肌细胞增殖;此外,BRG1 通过与组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 和多聚二磷酸腺苷酸核糖聚合酶 (PARP) 作用以抑制 α -MHC 和激活 β -MHC 在胚胎心肌中的表达,从而调节胎儿心肌分化^[11]。因此,BRG1 是通过不同的分子途径以保持心肌细胞处于胚胎的增殖和分化状态。BRG1 虽然在胚胎心脏中高表达,但是在成熟心肌细胞中表达是下调的^[11],这种表现与胚胎的 α -MHC 至成熟型 β -MHC 的生理转换也是一致的。

除了调控胚胎心肌细胞增殖和分化,染色质重塑因子还可以通过调节细胞外基质环境从而控制心血管发育。在心脏发育过程中,HDAC7 抑制基质金属蛋白酶 10 (MMP10) 表达以维持基质环境和次级血管的完整性,从而防止血管瘤样扩张和发育中血管的缺损^[12]。与此相似,ADAMTS1 编码一种分泌性蛋白酶并降解心胶质基质,心内膜中的 BRG1 能够通过调控 ADAMTS1 基因表达从而控

基金项目:国家自然科学基金(81300233),上海市科委基础研究重点项目(12JC1408102)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院胸心外科

通信作者:徐志云,Email:zhixunx@hotmail.com

制心肌小梁发育^[13]。心肌小梁的发育过度或不足均可导致心肌病和心力衰竭^[14],因此这种调节在心血管的胚胎发育过程中是非常重要的。

Wnt 信号通路的启动有赖于 Wnt 配体与 frizzled 受体的结合,并通过信号分子 β -catenin 与核内转录因子相互作用参与调控 Wnt 目标基因的转录^[15]。实验证明 BRG1 能够在两个不同的水平调控经典 Wnt 信号通路:不仅直接调控多种 frizzled 受体基因的转录,还能够调节卵黄囊内皮细胞中 Wnt 靶基因的转录^[16]。进一步实验也提示, BRG1 和染色质解旋酶 DNA 结合蛋白 4 在卵黄囊的发育过程中相互对抗地调控 Wnt 信号通路以调节正常血管建立^[17]。

BRG1 基因的表达量对于心脏的发育也是至关重要的。动物实验显示, BRG1 的表达量对于小鼠和斑马鱼心脏的发育起重要作用。TBX5、TBX20 和 NKX2-5 是心脏疾病相关的重要转录因子,而 BRG1 与这些转录因子之间平衡的破坏会导致严重心脏畸形。该研究揭示了 BRG1 与转录因子之间存在着敏感的剂量依赖^[18]。

3 BRG1 在心血管疾病中的作用

在成人心脏中,染色质重塑复合物调节基因表达以应对多种病理生理改变,并在不同的病理生理情况下重新编程基因表达,在心脏发育和疾病过程中发挥重要作用。

血管平滑肌细胞是血管壁的主要细胞成分,为了应对血管损害,已分化成熟的血管平滑肌细胞会经历由“静止、收缩型”至“增殖、分泌型”的表型转换。特点为血管平滑肌细胞收缩型标志基因表达减少,迁移和生长增加,基质沉积^[19]。血管平滑肌细胞的这种可塑性对于正常血管的生长、血压维持和损伤修复有重要的作用,同时也参与了各种血管病理过程。

研究发现,在原代培养的主动脉平滑肌细胞中,维持平滑肌细胞特异性基因表达需要 BRG1 和 BRM 的参与。BRG1 的显著抑制会消除心肌素诱导平滑肌特异性基因表达的能力。该研究还发现心肌素在增加血清反应因子(SRF)与平滑肌特异性启动子结合时需要 SWI/SNF 复合物的辅助作用, BRG1 和 BRM 能够通过 ATP 酶蛋白域直接与心肌素蛋白的基因 N 末端结合,并形成 BRG1-SRF-Myocardin 复合物,以调节平滑肌特异性基因表达^[20]。

SRF 是平滑肌细胞分化、增殖和迁移的重要调控因子^[21],心肌素相关转录因子 A(MRTFA)作为

SRF 的辅助因子,能够介导 SRF 依赖的平滑肌特异性基因的表达^[22]。研究提示, BRG1 或 BRM 通过 MRTFA 在平滑肌细胞特异性基因表达中起重要作用^[23]。一个可能的机制是: SRF 与平滑肌细胞标志性基因结合并募集 MRTFA 分子,后者则进一步募集 SWI/SNF 复合物并重塑染色质,进而促进相关基因表达。

在主动脉瘤疾病中,平滑肌细胞表型转换是较为早期的表现之一,甚至在动脉瘤形成之前就已经出现^[24]。而实验证明, BRG1 能够通过影响蛋白编码基因和 microRNA 的表达进而调控平滑肌细胞表型转变^[25]。另外,多项研究已经证明 MMP2、MMP9 基因及其编码蛋白在动脉瘤血管壁中的表达明显升高^[26]。细胞学实验则进一步证明, BRG1 参与了 MMP9 和 MMP2 的表达调控^[27-28]。这些实验结果提示, BRG1 可能在动脉瘤的形成过程中发挥了特殊作用。

基因表达的转录重整是心肌肥厚和心力衰竭的主要特点。 α -MHC 基因的下调和 β -MHC 基因的异常表达与成熟心肌细胞的病理性肥大明确相关^[29]。实验证明,在成熟的心肌细胞中, BRG1 能够被异常压力激活并与 HDAC 和 PARP 形成复合物,诱导心肌细胞从 α -MHC 向 β -MHC 表达的转变^[11]。这些研究提示 BRG1 和相关因子可能是治疗心肌肥厚和心力衰竭的重要靶点。

4 结语

在心血管胚胎发育过程中,染色质重塑复合物与心脏转录因子共同作用以调控相关基因的协调、精确表达。BRG1 作为 ATP 依赖的染色质重塑复合物关键酶在心血管系统的作用已经被多项研究所证实。进一步的研究或有助于发现更加特异性的心血管疾病相关基因及发病机制。BRG1 在主动脉平滑肌和心肌细胞特异性基因表达、分化和增殖过程中发挥重要作用,同时, BRG1 还参与了 MMP 相关基因的表达调控,这些研究结果提示 BRG1 在心血管疾病的发病过程中发挥重要调控作用。在表观遗传学水平对于 BRG1 的深入研究可能为我们提供更为精确的心血管疾病诊断方法和新的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Ho L, Crabtree GR. Chromatin remodelling during development [J]. Nature, 2010, 463(7280): 474-484.
- [2] Bai J, Mei P, Zhang C, et al. BRG1 is a prognostic marker and potential therapeutic target in human breast cancer[J].

- PLoS One, 2013, 8(3): e59772.
- [3] Kwon CS, Wagner D. Unwinding chromatin for development and growth: a few genes at a time[J]. Trends Genet, 2007, 23(8): 403-412.
- [4] Zhang M, Chen M, Kim JR, et al. SWI/SNF complexes containing Brahma or Brahma-related gene 1 play distinct roles in smooth muscle development[J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(13): 2618-2631.
- [5] Bultman SJ, Herschkowitz JI, Godfrey V, et al. Characterization of mammary tumors from Brg1 heterozygous mice [J]. Oncogene, 2008, 27(4): 460-468.
- [6] Griffin CT, Brennan J, Magnuson T. The chromatin-remodeling enzyme BRG1 plays an essential role in primitive erythropoiesis and vascular development[J]. Development, 2008, 135(3): 493-500.
- [7] Trotter KW, Archer TK. The BRG1 transcriptional coregulator [J]. Nucl Recept Signal, 2008, 6: e004.
- [8] Saladi SV, Wong PG, Trivedi AR, et al. BRG1 promotes survival of UV-irradiated melanoma cells by cooperating with MITF to activate the melanoma inhibitor of apoptosis gene [J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2013, 26(3): 377-391.
- [9] Wu JI, Lessard J, Crabtree GR. Understanding the words of chromatin regulation[J]. Cell, 2009, 136(2): 200-206.
- [10] Chen H, Shi S, Acosta L, et al. BMP10 is essential for maintaining cardiac growth during murine cardiogenesis[J]. Development, 2004, 131(9): 2219-2231.
- [11] Hang CT, Yang J, Han P, et al. Chromatin regulation by Brg1 underlies heart muscle development and disease[J]. Nature, 2010, 466(7302): 62-67.
- [12] Chang S, Young BD, Li S, et al. Histone deacetylase 7 maintains vascular integrity by repressing matrix metalloproteinase 10[J]. Cell, 2006, 126(2): 321-334.
- [13] Stankunas K, Hang CT, Tsun ZY, et al. Endocardial Brg1 represses ADAMTS1 to maintain the microenvironment for myocardial morphogenesis [J]. Dev Cell, 2008, 14 (2): 298-311.
- [14] Jenni R, Rojas J, Oechslin E. Isolated noncompaction of the myocardium[J]. N Eng J Med, 1999, 340(12): 966-967.
- [15] Dejana E. The role of wnt signaling in physiological and pathological angiogenesis [J]. Circ Res, 2010, 107 (8): 943-952.
- [16] Griffin CT, Curtis CD, Davis RB, et al. The chromatin-remodeling enzyme BRG1 modulates vascular Wnt signaling at two levels[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(6): 2282-2287.
- [17] Curtis CD, Griffin CT. The chromatin-remodeling enzymes BRG1 and CHD4 antagonistically regulate vascular Wnt signaling[J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(7): 1312-1320.
- [18] Takeuchi JK, Lou X, Alexander JM, et al. Chromatin remodelling complex dosage modulates transcription factor function in heart development [J]. Nat Commun, 2011, 2: 187.
- [19] Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease[J]. Physiol Rev, 2004, 84(3): 767-801.
- [20] Zhou J, Zhang M, Fang H, et al. The SWI/SNF chromatin remodeling complex regulates myocardin-induced smooth muscle-specific gene expression [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(6): 921-928.
- [21] Miano JM, Long X, Fujiwara K. Serum response factor: master regulator of the actin cytoskeleton and contractile apparatus[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 292(1): C70-C81.
- [22] Yoshida T, Gan Q, Shang Y, et al. Platelet-derived growth factor-BB represses smooth muscle cell marker genes via changes in binding of MKL factors and histone deacetylases to their promoters[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 292 (2): C886-C895.
- [23] Zhang M, Fang H, Zhou J, et al. A novel role of Brg1 in the regulation of SRF/MRTFA-dependent smooth muscle-specific gene expression[J]. J Biol Chem, 2007, 282(35): 25708-25716.
- [24] Ailawadi G, Moehle CW, Pei H, et al. Smooth muscle phenotypic modulation is an early event in aortic aneurysms [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 138(6): 1392-1399.
- [25] Chen M, Herring BP. Regulation of microRNAs by Brahma-related gene 1 (Brg1) in smooth muscle cells [J]. J Biol Chem, 2013, 288(9): 6397-6408.
- [26] Hinterseher I, Tromp G, Kuivaniemi H. Genes and abdominal aortic aneurysm[J]. Ann Vasc Surg, 2011, 25(3): 388-412.
- [27] Saladi SV, Keenen B, Marathe HG, et al. Modulation of extracellular matrix/adhesion molecule expression by BRG1 is associated with increased melanoma invasiveness[J]. Mol Cancer, 2010, 9: 280.
- [28] Tai KY, Shieh YS, Lee CS, et al. Axl promotes cell invasion by inducing MMP-9 activity through activation of NF-kappaB and Brg-1[J]. Oncogene, 2008, 27(29): 4044-4055.
- [29] Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium[J]. J Clin Invest, 1997, 100(9): 2315-2324.

(收稿:2013-12-03 修回:2014-03-27)

(本文编辑:金谷英)