

# The Progress in the Study of the Correlation between the WNK1 Gene and Primary Hypertension

Li Wang<sup>1</sup>, Saihua Yu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Affiliated Hospital Of Inner Mongolia Medical University, Hohhot

<sup>2</sup>Inner Mongolia Medical University, Hohhot

Email: [779334266@qq.com](mailto:779334266@qq.com)

Received: Aug. 11<sup>th</sup>, 2014; revised: Sep. 1<sup>st</sup>, 2014; accepted: Sep. 11<sup>th</sup>, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## Abstract

WNK1 was the first member found in WNK family; it has multiple transcription start sites and different transcription products in different tissues. Further researches found that the deletion of Intein-1 in WNK1 gene can lead to Gordon syndrome. WNK1 is a regulatory protein of the renal iron transporters and channels, and plays a very important role in maintaining renal potassium, sodium and chlorine ions balance as well as the regulation of blood pressure, so the WNK1 gene is considered a key genes for essential hypertension. In addition, the WNK1 gene polymorphism may be linked to the susceptibility of the essential hypertension in general population. This review shows the source, structure and function of the WNK1, and investigates the correlation between primary hypertension and WNK1 aimed at guiding anti-hypertensive drugs clinical drug regimens and forecasts.

## Keywords

Essential Hypertension, Wnk1 Gene, Gordon Syndrome, Iron Transport

# WNK1与原发性高血压相关性研究进展

王 莉<sup>1</sup>, 于赛华<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学附属医院, 呼和浩特

\*通讯作者。

<sup>2</sup>内蒙古医科大学, 呼和浩特  
Email: [779334266@qq.com](mailto:779334266@qq.com)

收稿日期: 2014年8月11日; 修回日期: 2014年9月1日; 录用日期: 2014年9月11日

## 摘要

WNK1是WNK家族中第一个被发现的成员, WNK1有多个转录起始位点, 在不同的组织有不同的转录产物。进一步的研究发现, WNK1基因1号内含子大片段缺失可导致Gordon综合征。WNK1是肾脏中多个离子转运体和通道的调控蛋白, 在维持肾脏钾钠氯离子平衡以及血压调控中起非常重要的作用, 因此, WNK1基因被认为是原发性高血压的致病候选基因, 并且WNK1的基因多态性可能与普通人群患原发性高血压的遗传易感性相关。本文综述了WNK1的来源、结构与功能, 从不同层次阐述了WNK1与原发性高血压的相关性, 目的在于指导降压药的临床用药方案及预测其药效。

## 关键词

原发性高血压, WNK1基因, Gordon综合征, 离子转运

## 1. 引言

高血压是心脑血管疾病危险的致病因素, 而原发性高血压是许多发达及发展中国家居民病亡的主要原因之一, 已成为世界性公共卫生问题, 其发病是遗传与环境因素共同作用的结果, 研究原发性高血压与其致病基因之间的相关性, 对该病病因的寻求及发病机制探索具有十分重要的意义。

WNK家族是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 因其激酶结构域第2亚单位上缺乏其他激酶所具有的用来结合ATP的赖氨酸残基而得名。研究发现WNK家族共有4个成员, 分别是WNK1、WNK2、WNK3和WNK4, 所有成员均由氨基端结构域、高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶结构域、自抑制结构域和至少两个螺旋-螺旋结构域组成[1]。其中, WNK1和WNK4是一种罕见的以高血压、高血钾、代谢性酸中毒为主要临床表现的常染色体显性遗传病Gordon综合征的致病基因。此外, 研究也发现WNK激酶能够调节肾小管多种离子转运蛋白和离子通道, 以维持电解质平衡[2]。近年来, 探索WNK基因与高血压的相关性日益受到关注, 研究二者之间的相关性可为阐明高血压发病机制及为寻找高血压治疗新靶点提供理论基础, 因此, 本文就WNK1基因与高血压的相关性研究进展作一综述。

## 2. WNK1结构和表达

WNK1是WNK家族中第一个被发现的成员, 是科研学者在从大鼠脑cDNA文库中筛选MEK激酶家族新成员时发现。人WNK1基因位于12p13.3, 基因全长为150 kb, 由28个外显子组合, 具有多个转录起始点, 且在不同组织有不同的转录产物。研究显示该基因广泛表达于人的多种组织中[3], 主要有2个转录本, 一个为全长转录本(full-length WNK1, L-WNK1), 约12 kb, 于骨骼肌和心脏组织表达较高; 另外一个为短转录本, 约10 kb, 较高表达于肾脏, 由于其缺失了第1~4外显子, 且增加了一个长约90 bp的E4a外显子, 因此该转录本的蛋白产物没有完整的激酶结构域, 也被称为肾特异性WNK1(kidney-specific WNK1, KS-WNK1)。虽然L-WNK1在肾脏内的表达量明显低于KS-WNK1, 但其在肾脏组织表达的依然很广泛, KS-WNK1主要表达于远曲小管(distal convoluted tubule, DCT)和连接小管(connecting tubule, CNT) [3] [4]。Choate等通过免疫组化技术研究发现, WNK1在不同组织的定位也有所不同, 在肾脏、

结肠黏膜上皮和胆囊主要表达于细胞质，而在肝内胆管和胰管 WNK1 主要表达于侧边膜，此外，通过荧光原位杂交技术发现 WNK1 表达于肾脏 DCT 和集合管(collecting duct, CD)，而在肾脏之外，其主要表达于肝胆管腔壁、胰腺管壁、汗腺、结肠隐窝及膀胱壁等上皮组织中与氯离子转运相关的极性细胞，提示 WNK1 可能在调节上皮组织氯离子内流过程中起作用。

### 3. WNK1 基因与原发性和高血压相关性

#### 3.1. WNK1 基因与 Gordon 综合征

Gordon 综合征，又称假性低醛固酮症(pseudohypoaldosteronism type II, PHA II)，是一种罕见的常染色体显性遗传病，表现为容量依赖性高血压，伴有高血钾和高氯性代谢性酸中毒而无任何肾小球异常[5]。Gordon 综合征症状与另一种遗传性肾小管疾病 Gitelman 综合征正好相反，二者为“镜像病”，后者已证实是分布于肾小管远曲小管的钠氯共转运子(sodium-chloride cotransporter, NCC)功能缺失所致。

Wilson 等研究发现，WNK1 基因 1 号内含子大片段缺失和 WNK4 基因激酶结构域下游一段高度保守区域错义突变可导致 Gordon 综合征，并将 WNK1 内含子缺失所导致者命名为 PHA2C，将 WNK4 错义突变导致者称为 PHA2B。此外，还有少数患者是由 1 号染色体 q31~q42 区域的突变所致，将其归类为 PHA2A。同时，Golbang 等研究发现[6]，野生型 WNK4 能够降低 NCC 在肾小管上皮细胞膜表面的表达，并且抑制 NCC 的功能。而野生型 WNK1 对 NCC 没有直接作用，仅在 WNK4 存在的情况下，完全阻断 WNK4 对 NCC 的作用[7]。进一步研究发现，PHA2B 是由 WNK4 基因的错义突变导致 WNK4 抑制 NCC 的作用减弱，导致 NCC 活性增加而致病；而 PHA2C 是由于 WNK1 的 1 号内含子的大片段缺失导致 WNK1 的 mRNA 水平大大提高，从而部分取消了 WNK4 对 NCC 的抑制，最终 NCC 活性增加而致病。

#### 3.2. WNK1 基因与离子转运

肾脏的离子转运体系在血压的调控中起着举足轻重的作用，通过各种离子通道蛋白、交换子和转运子的功能来调节体内水、电解质、酸碱平衡以及细胞外液容量，从而参与血压的调节，如，NCC 和上皮细胞钠通道(epithelial sodium channel, ENaC)等。离子转运蛋白的改变常会引起血压的异常，一些离子转运蛋白的拮抗剂，如 NCC 的拮抗剂双氢克尿噻已经成为一线抗高血压药物。然而，研究显示[8]，WNK 家族成员是肾脏多个离子转运体及通道的调控蛋白，在维持肾脏钾钠氯离子平衡以及血压调控中起非常重要的作用。

##### 3.2.1. WNK1 基因与钠氯共转运子(sodium-chloride cotransporter, NCC)

WNK1 被认为是肾脏调节钠平衡和稳定血压的关键因素。在肾脏中，WNK1 表现为两种形式：KS-WNK1 和 L-WNK1。L-WNK1 激活上皮细胞钠通道和 NCC，因此激活钠的重吸收。KS-WNK1 被认为通过显性负相作用抑制 L-WNK1 激酶的活性并且抑制其对 NCC 的效应。而且，WNK1 可阻断 WNK4 对 NCC 的抑制作用[9]。Subramanya 等通过研究 WNK1 变异体 L-WNK1、KS-WNK1 对 NCC 及 WNK4 的调节作用发现，在 L-WNK1 阻断 WNK4 对 NCC 抑制的同时，KS-WNK1 可通过与 L-WNK1 的相互作用消除 L-WNK1 对 WNK4 阻断作用，这对理解增加 L-WNK1 在 PHAII 患者中表达可增强 NCC 活性的机制具有非常重要的作用。如上所述，L-WNK1 表达于多种上皮细胞和整个肾单位，而 KS-WNK1 主要表达于 DCT 和 CNT。因此，O'Reilly 等提出[10]，在正常人体中，KS-WNK1/L-WNK1 在 DCT 和 CNT 中的表达比值较高，KS-WNK1 具有明显的表达优势，从而阻止 L-WNK1 对 WNK4 的抑制作用，使得 WNK4 能够有效地抑制 NCC 活性。然而，在 PHAII 患者中，由于 WNK1 基因 1 号内含子大片段缺失，导致 L-WNK1 表达增加，使得 KS-WNK1/L-WNK1 比值减少，因此，L-WNK1 能够抑制 WNK4 的作用，

从而增加 NCC 活性, 增加 DCT 盐的重吸收, 进而增加动脉压。而 WNK1 基因在小鼠中单倍剂量不足, WNK1 RNA 表达减少 50%, 导致最高血压约下降 12 mmHg。但当再获得 WNK1 功能后其血压便会升高。

### 3.2.2. WNK1 基因与细胞钠钾通道

WNK1 可以通过血清糖皮质激素激酶(serum glucocorticoid kinase, SGK)调节 ENaC 活性, WNK1 可诱导 SGK 磷酸化, 进而使 Need4 蛋白磷酸化并抑制其功能, 而 Need4 蛋白可通过网格蛋白依赖机制促进 ENaC 胞吞从而使其活性减少[11]。因此, WNK1 能够增加 ENaC 活性。另一研究显示[12], KS-WNK1 基因表达在醛固酮刺激后显著升高, 并使 ENaC 介导钠离子转运增加, 而 L-WNK1 表达无明显变化, 表明 KS-WNK1 可能是醛固酮发挥保钠排钾生理功能的靶基因。

此外, WNK1 基因也是维持钾平衡的调节者。KS-WNK1 和 L-WNK1 在调节肾脏髓质外钾通道(renal outer medullar potassium channel, ROMK)活性方面也具有相互作用。L-WNK1 通过抑制 ROMK 减少钾的排泄, 而 KS-WNK1 抑制 L-WNK1 对 ROMK 的作用。此外, 通过观察暴露在缺钾饮食中的大鼠发现, 处理组大鼠中 L-WNK1 表达增加, 而 KS-WNK1 表达减少, 并且 ROMK 的活性也会由于钾离子分泌最大程度减少而降低。因此, 当 L-WNK1/KS-WNK1 的比值大于 1 时, 可通过 ROMK 降低钾排泄率。有趣的是, 最近的动物研究显示摄入高钾可增加小鼠 KS-WNK1 的 mRNA 的表达和蛋白质含量[13]。

这些发现显示 WNK1 基因可促进钠重吸收和钾的排泄, 并且 WNK1 突变可导致血压对膳食中钠钾干预反应的变异。很多研究显示 WNK1 的突变与高血压和钠或钾的内环境平衡有关。Newhouse 等从 712 个患有严重高血压家庭中检测出 19 个原发性高血压 WNK1 多态性位点, 为 WNK1 的突变与严重高血压相关性提供了有力依据。另外, Tobin 等通过大样本实验证明 WNK1 的 rs880054 等位点参与血压的变化[14]。最近, Osada 等对日本的大众人群进行研究, 报道不仅 rs880054, WNK1 基因的 rs956868 和 rs12828016 等位点亦与血压变化有关, 并且构建 Na/K 摄入比的单倍体, 研究个体因饮食中钠钾摄入差异导致的血压变化可被 WNK1 基因的变异解释。

### 3.3. WNK1 基因单核苷酸多态性和原发性高血压

高血压相关基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)的筛查及关联分析, 是研究高血压候选基因及其功能的主要手段之一, 在不同的人群中, SNPs 的分布频率有差异, 这些差异可以代表某一种族或人群间的遗传差异。因此, 研究 SNPs 有助于解释个体的表型差异不同群体和个体对疾病特别是对复杂疾病的易感性。Tobin 等研究显示[15], WNK1 几个常见的 SNPs 和单倍型与普通人群动态血压的变化相关。Newhouse 等研究发现, 一个靠近 WNK1 启动子的 SNP 位点与高血压的严重程度具有相关性, 并且提示 WNK1 表达增加可能提高原发性高血压的变异性和易感性。而来自刘洁琳等的研究[16]提示, WNK1 基因 SNPs 可能与左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)的发生发展有关。WNK1 是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号通路的上游激酶之一, 可磷酸化并激活 MAPK 家族中的细胞外信号调节蛋白激酶 5(extracellular signal-regulated kinase 5, ERK5), 而 ERK5 信号通路可能是心肌肥厚的调节通路之一, 2010 年, Kimura TE 等研究[17]发现 ERK5 在压力负荷诱导的心肌肥厚和  $\beta$  肾上腺素能受体激动剂诱导的心肌肥厚中具有重要作用, LVH 是许多心血管疾病包括高血压、心肌梗死等的共有病理过程, 是心血管各种并发症的独立危险因素。

### 3.4. WNK1 基因 SNPs 与血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及其他降压疗效的相关性

WNK1 基因虽然不是 ACEI 类药物的靶基因, 但有体外研究显示, 血管紧张素 II 可减轻 WNK1 对肾脏远曲小管和集合管上 NCC 的抑制作用, 使得 NCC 活性增加, 导致水钠潴留[18]。虽然目前尚无研究显示血管紧张素 II 也是 WNK1 的上游调节因子, 但由于 WNK1 也是通过抑制 WNK4 的作用导致钠重

吸收增加的,与血管紧张素的作用通路相同,此外 ACEI 除了抑制血管紧张素 I 向血管紧张素 II 的转化外,还会减少血管紧张素的促醛固酮分泌作用,而醛固酮也是通过 WNKs 参与 NCC 磷酸化的级联反应,导致水钠潴留的,因此推测 WNK1 基因 SNPs 与高血压患者对 ACEI 类药物降压反应的个体差异有关。WNK1 基因 SNPs 导致不同患者对噻嗪类利尿剂引起的血压变化不同。而 Han Y 等的最新临床报道 WNK1 基因 SNPs 与噻嗪类利尿剂与血压的变化无明显关系,目前有待于进一步研究以明确 WNK1 基因 SNPs 与利尿剂对降压的影响[19]。

综上,WNK1 的 SNPs 可能预测不同个体对原发性高血压的遗传易感性和评价降压药物的药效反应。

#### 4. 结语

高血压是一种多基因变异的疾病,研究高血压的相关基因不仅对于阐明高血压发病机制具有十分重要的理论意义,而且对高血压的诊断分型和防治亦具有巨大的应用价值。WNK1 是肾脏中多个离子转运体和通道的调控蛋白,在维持肾脏钾钠氯离子平衡以及血压调控中起非常重要的作用,可能在原发性高血压的发病中亦具有重要作用。然而,WNK1 在调节肾小管上皮细胞电解质转运中的作用机制尚未明确,WNK1 基因的 SNPs 与原发性高血压的相关性仍有待进一步研究。总之,研究 WNK1 与高血压的相关性将有利于阐明原发性高血压病因及发病机制,指导降压药的临床用药方案及预测其药效,并为寻求高血压治疗新靶点提供理论基础。

#### 参考文献 (References)

- [1] Cope, G., Golbang, A. and O'Shaughnessy, K.M. (2005) WNK kinases and the control of blood pressure. *Pharmacology Therapeutics*, **106**, 221-231.
- [2] Subramanya, A.R., Yang, C.L., Zhu, X., et al. (2006) Dominant-negative regulation of WNK1 by its kidney-specific kinase-defective isoform. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, **290**, F619-F624.
- [3] Delaloy, C., Lu, J., Houot, A.M., et al. (2003) Multiple promoters in the WNK1 gene: One controls expression of a kidney-specific kinase-defective isoform. *Molecular and Cellular Biology*, **23**, 9208-9221.
- [4] O'Reilly, M., Marshall, E., Speirs, H.J., et al. (2003) WNK1, a gene within a novel blood pressure control pathway, tissue-specifically generates radically different isoforms with and without a kinase domain. *Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 2447-2456.
- [5] Hadchouel, J., Delaloy, C., Faure, S., et al. (2006) Familial hyperkalemic hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*, **17**, 208-217.
- [6] Golbang, A.P., Murthy, M., Hamad, A., et al. (2005) A new kindred with pseudohypoaldosteronism type II and a novel mutation (564D>H) in the acidic motif of the WNK4 gene. *Hypertension*, **46**, 295-300.
- [7] Yang, C.L., Zhu, X. and Ellison, D.H. (2007) The thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter is regulated by a WNK kinase signaling complex. *The Journal of Clinical Investigation*, **117**, 3403-3411.
- [8] San-Cristobal, P., de Los, H.P., Ponce-Coria, J., et al. (2008) WNK kinases, renal ion transport and hypertension. *American Journal of Nephrology*, **28**, 860-870.
- [9] Liu, F., Zheng, S., Mu, J., Chu, C., Wang, L., Wang, Y., et al. (2013) Common variation in with no-lysine kinase 1 (WNK1) and blood pressure responses to dietary sodium or potassium interventions: Family-based association study. *Circulation Journal*, **77**, 169-174.
- [10] Yiannakouris, N., Yannakoulia, M., Melistas, L., Chan, J.L., Klimis-Zacas, D. and Mantzoros, C.S. (2001) The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**, 4434-4439.
- [11] Xu, B.E., Stippec, S., Chu, P.Y., Lazrak, A., Li, X.J., Lee, B., et al. (2005) WNK1 activates SGK1 to regulate the epithelial sodium channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 10315-10320.
- [12] Naray-Fejes-Tóth, A., Snyder, P.M. and Fejes-Tóth, G. (2004) The kidney-specific WNK1 isoform is induced by aldosterone and stimulates epithelial sodium channel-mediated Na<sup>+</sup> transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 17434-17439.
- [13] Fang, L., Liu, J., Li, D., Yang, C.L., Subramanya, A.R., Maouyo, D., et al. (2006) WNK1 kinase isoform switch regu-

- lates renal potassium excretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 8558-8563.
- [14] Newhouse, S.J., Wallace, C., Dobson, R., Mein, C., Pembroke, J., Farrall, M., et al. (2005) Haplotypes of the WNK1 gene associate with blood pressure variation in a severely hypertensive population from the British genetics of hypertension study. *Human Molecular Genetics*, **14**, 1805-1814.
- [15] Kahle, K.T., Ring, A.M. and Lifton, R.P. (2008) Molecular physiology of the WNK kinases. *Annual Review of Physiology*, **70**, 329-355.
- [16] 刘洁琳, 李梅, 刘雅, 王佐广, 文杰, 张蓓, 等 (2013) WNK1 基因单核苷酸多态性位点与高血压患者左心室质量指数的相关性研究. *心肺血管病杂志*, **4**, 1007-5062.
- [17] Kimura, T.E., Jin, J., Zi, M., Prehar, S., Liu, W., Oceandy, D., et al. (2010) Targeted deletion of the extracellular signal-regulated protein kinase 5 attenuates hypertrophic response and promotes pressure overload-induced apoptosis in the heart. *Circulation Research*, **106**, 961-970.
- [18] Gamba, G. (2005) Role of WNK kinases in regulating tubular salt and potassium transport and in the development of hypertension. *American Journal of Physiology, Renal Physiology*, **288**, F245-F252.
- [19] Han Y., Fan, X.H., Sun, K., Wang, X., Wang, Y., Chen, J., et al. (2011) Hypertension associated with hydrochlorothiazide response. *Clinical Biochemistry*, **44**, 1045-1049.