

DZIP1L基因与常染色体隐性遗传多囊肾病的研究进展

查 阳¹, 何丽洁², 张 鹏^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²空军军医大学西京医院肾内科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年1月11日; 录用日期: 2022年2月4日; 发布日期: 2022年2月15日

摘 要

常染色体隐性遗传性多囊肾病(Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, ARPKD)是儿童遗传性肾脏疾病的主要原因, 以前的研究认为PKHD1是ARPKD唯一的致病基因, 然而, 并非所有的ARPKD患者能够检测到突变的PKHD1基因, 这为临床早期精准诊断带来了困扰。最近的研究发现一小部分ARPKD是由DAZ相互作用锌指蛋白1 (DZIP1L)基因突变引起的。DZIP1L突变基因的发现扩展了鉴定ARPKD的基因库, 为研究ARPKD的发病机制提供了新的方向。因此, 本文综述了DZIP1L的特点以及DZIP1L功能缺失造成的ARPKD囊性病变的可能的机制, 旨在提高临床医师对ARPKD罕见基因的了解。

关键词

常染色体隐性遗传性多囊肾病, DAZ相互作用锌指蛋白1, 多囊肾肝疾病1

Progress in the Study of DZIP1L Gene and Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease

Yang Zha¹, Lijie He², Peng Zhang^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Nephrology, Xijing Hospital, The Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 11th, 2022; accepted: Feb. 4th, 2022; published: Feb. 15th, 2022

Abstract

Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is the leading cause of inherited kidney

*通讯作者。

disease in children, and previous studies have suggested that PKHD1 is the only causative gene in ARPKD; however, not all patients with ARPKD can be detected with mutations in the PKHD1 gene, which poses a problem for early and accurate clinical diagnosis. Recent studies have identified a small proportion of ARPKD caused by mutations in the DAZ-interacting zinc finger protein 1 (DZIP1L) gene, and the discovery of the DZIP1L mutant gene has expanded the gene pool for identifying ARPKD and provided a new direction for studying the pathogenesis of ARPKD. Therefore, this article reviews the characteristics of DZIP1L and the possible mechanisms of ARPKD cystic lesions caused by DZIP1L loss of function, aiming to improve clinicians' understanding of the rare ARPKD gene.

Keywords

Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, DZIP1L, PKHD1

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

多囊肾病(Polycystic Kidney Disease, PKD)是一种依靠基因和临床表现诊断的、并具有遗传和临床异质性的罕见疾病[1]。PKD 的遗传方式包括显性遗传和隐性遗传[2] [3]。常染色体隐性遗传性多囊肾病(Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, ARPKD)的发病率为 1:40,000~1:20,000, 在肾脏表现为肾肿大、高血压和不同程度的肾功能障碍, 因其通常在围产期或儿童期就出现肾脏增大, 又被称为婴儿性多囊肾病[4]。ARPKD 发病早, 预后差, 准确的诊断对于囊性肾病患者治疗和对家人的咨询都是至关重要的, 目前 ARPKD 的基因检测主要以 PKHD1 (Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1)基因为主, 大约 80%的 ARPKD 患者中发现了 PKHD1 基因的突变。然而对于临床上 ARPKD 表型的患者并非总是能够检测到 PKHD1 基因突变, 对于这些 PKHD1 基因突变阴性的人群的诊断, 一直困扰着临床医师。近年来发现了鉴定 ARPKD 的另外一个相关位点——编码 DAZ 相互作用锌指蛋白 1 的基因 DZIP1L [5] [6] [7]。DZIP1L 突变基因编码的蛋白与常见的 PKHD1 基因编码的蛋白都定位为初级纤毛, 参与纤毛的运输, 这为研究 ARPKD 的发病机制及诊断提供了新的方向。本文就该基因与 ARPKD 的研究进展进行综述, 旨在提高临床医师对多囊肾新机制的了解。

2. 多囊肾与纤毛

在 ARPKD、常染色体显性遗传性多囊肾病(Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD)以及其他表现为囊性肾病的纤毛综合征疾病中, 初级纤毛是囊肿形成的最重要的细胞器[8] [9]。如图 1 所示, 初级纤毛体由中央轴丝、基底体以及之间的过渡区域组成。纤毛是以微管为基础的细胞器, 包含一个由微管双重体组成的中央轴丝, 并被其自身特化的膜所包裹, 纤毛膜与质膜相连接; 中央轴丝是由中心粒衍生的基底延伸并被基底体固定在细胞内, 基底相关的附属物(过渡纤维)又将基底体牢牢固定在细胞表面; 基底体和轴丝之间存在一个过渡区(TZ) [10]。从顶端突出到细胞的外部环境的纤毛上存在许多信号分子, 通过信号分子感知外界刺激并将其转导到细胞体中, 调节细胞的功能和维持稳态。而纤毛自身不能合成蛋白质, 需要借助转运复合物将信号分子运入和运出纤毛, 过渡区起着控制纤毛蛋白运输的门控系统的作用。纤毛的结构或者功能的发生障碍时, 不仅会导致囊肿形成, 还会导致纤维化、骨骼异

常、头面部缺陷、神经管缺陷、小脑蛭部发育不良和光感受器缺陷[11]。已知的造成常 ADPKD 的主要致病基因 PKD1、PKD2 编码的多囊蛋白 1、2 (PC1、PC2)，以及 ARPKD 的最常见的致病基因 PKHD1 编码的纤维素蛋白(FPC)都定位在纤毛，相对应的基因突变导致编码的蛋白功能受损，进而影响纤毛的功能，参与肾脏囊肿形成[12] [13] [14] [15]。

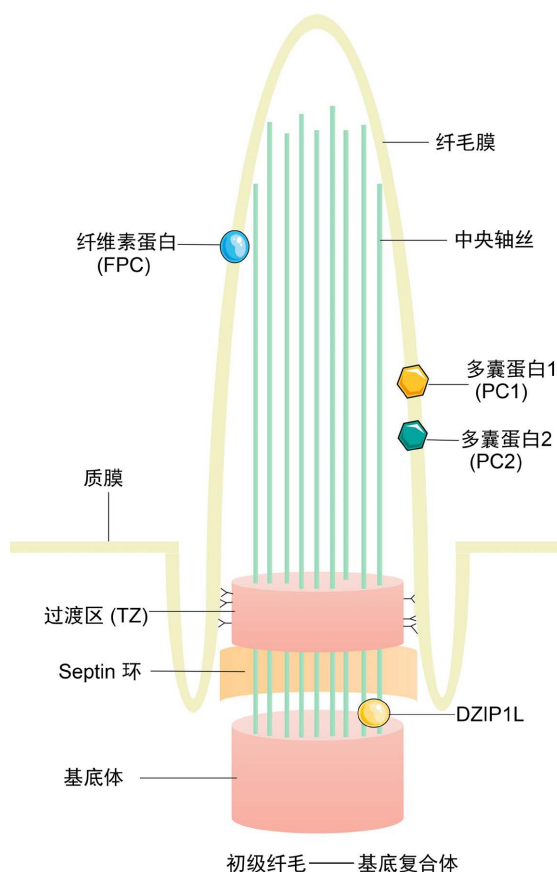


Figure 1. The primary cilium basal body. DZIP1L is localized to the primary cilia basalis and interacts with the transition zone SEPT2 protein (Figure not to scale)

图 1. 初级纤毛 - 基底复合体。DZIP1L 定位于初级纤毛基底，与过渡区 SEPT2 蛋白相互作用(图未按比例绘制)

另一方面，纤毛作为信号中枢参与细胞活动，不同组织的纤毛上存在多种信号分子，包括 G 蛋白偶联受体、离子通道、酪氨酸激酶受体等常见信号通路[16] [17]。此外，哺乳动物重要的 Hedgehog (HH) 信号通路，也被证明初级纤毛是处理调节 HH 靶基因表达的转录因子所必需的[18]。Dzip1 和 Dzip1L (类 Dzip1) 基因是斑马鱼基因 Iguana 人类同源物，Iguana/Dzip1 编码的锌指蛋白包含的卷曲结构域是斑马鱼 HH 信号转导所必需的，Glazer 证实 Dzip1 通过促进纤毛发生影响 HH 信号转导，并且将 Dzip1 和 Dzip1L 定位在初级纤毛基底体[19] [20] [21] [22]。尽管具体的机制还不清楚，但这些发现证明 Dzip1/Dzip1L 与纤毛病变存在潜在的联系[23]。

3. DZIP1L 基因与 ARPKD

2017 年由 Lu 等人第一次报道了 DZIP1L 基因是 ARPKD 的致病基因，其研究团队首先在两个无血缘关系的家系中(其中有 5 例 ARPKD 患儿)发现了 DZIP1 纯合子错义突变。进一步的大规模的 PKD 表型患者的测序中发现了两个不相关的家系中发生了 DZIP1L 纯合子截短突变[5]。

DZIP1L 基因组 DNA 全长约 53 kb, 位于 3 号染色体(3q22.1q23), 包含 53 个碱基对, 16 个外显子。该基因编码含 767 个氨基酸的纤毛过渡区蛋白 DZIP1L, 在氨基酸 166~189 区间有一个 C2H2 型锌指基序, 在氨基酸 205~406 区间有一系列卷曲结构域。

DZIP1L 功能缺陷对囊肿形成的具体机制尚不明确。Lu 等人的实验中, 建立的 DZIP1L 功能缺失的小鼠和斑马鱼的模型中出现了 ARPKD 的表型, 进一步验证了 DZIP1L 可能是 ARPKD 的致病基因。为了探究 DZIP1L 基因的功能, 研究团队确定了 DZIP1L 在细胞内定位于初级纤毛的中心粒和基底的远端, 这与 Glazer 等人的研究一致[22]。Glazer 等人的研究认为 DZIP1L 在初级纤毛的形成中是必备的, 而 Lu 的研究团队发现 DZIP1L 功能缺失的组织中纤毛的数量基本未受到影响, 也未发现 FPC 定位和转运方面明显的缺陷。通过免疫共沉淀等方法, 发现 DZIP1L 与纤毛过渡区 Septin2 蛋白(SEPT2)相互结合, SEPT2 是一种参与维持过渡区纤毛扩散屏障的蛋白质。此外, DZIP1L 功能缺陷的细胞中发现 PC1、PC2 在基底处的分布与正常对照组相似, 但在沿纤毛轴丝部位的分布减少, 推测 PC1、PC2 从基底到纤毛轴丝运输受到阻碍, 结合 DZIP1L 与 SEPT2 相互作用, DZIP1L 功能受损影响了纤毛过渡区的运输, 进而导致肾脏囊肿的发生。DZIP1L 完整功能与 ARPKD 囊肿发生发展的具体机制还有待研究, 但 DZIP1L 的发现, 为未来研究 ARPKD 的机制提供了一个重要方向——纤毛过渡区[24]。

由于 DZIP1L 突变在 ARPKD 的占比不到 1%, 发现的患者数远小于 PKHD1 突变导致的 ARPKD 病例数。就目前的数据表明, DZIP1L 突变导致的 ARPKD 患者均有肾脏囊性增大、不同程度的肾功能障碍, 以及儿童期出现的高血压; 仅有 1 例有轻度的肝脾肿大。尽管这些患者的临床表现都是在产前或幼儿时期出现并监测, 但没有一例显示围产期死亡。DZIP1L 突变的类型或位置并不决定临床病程的严重程度, 携带两个亲本等位基因错义突变的患者表现出与 2 个截短 DZIP1L 等位基因的患者相似的表型。PKHD1 基因突变的 ARPKD 患者通常由肝脏的囊肿, DZIP1L 突变的患者相比较可能比 PKHD1 患者表型轻[25]。

4. 小结

DZIP1L 突变基因的发现, 为研究 ARPKD 的机制提供了新的方向, 扩展了 ARPKD 的鉴定基因库。有限的实验发现 DZIP1L 突变导致 PC1、PC2 纤毛表达受损, 但不影响 FPC 的表达和定位, 这表明导致 ARPKD 囊肿的形成有不同的机制, 未来仍需更进一步的探索。另一方面, DZIP1L 与初级纤毛的过渡区蛋白 SEPT2 相互作用, 参与扩散屏障的运输, 这有趣地提示了纤毛过渡区这一细胞器亚结构域也是未来探索 ARPKD 发病机制的一个方向。尽管目前 DZIP1L 突变的病例不多, 但在以后的 ARPKD 以及其他纤毛综合征患者的基因诊断时, 应当考虑到 DZIP1L。

参考文献

- [1] Guay-Woodford, L.M., *et al.* (2014) Consensus Expert Recommendations for the Diagnosis and Management of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Report of an International Conference. *The Journal of Pediatrics*, **165**, 611-617. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.015>
- [2] Buscher, R., *et al.* (2014) Clinical Manifestations of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD): Kidney-Related and Non-Kidney-Related Phenotypes. *Pediatric Nephrology*, **29**, 1915-1925. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2634-1>
- [3] Hooper, S.R. (2017) Risk Factors for Neurocognitive Functioning in Children with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Frontiers in Pediatrics*, **5**, Article No. 107. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00107>
- [4] Bergmann, C., *et al.* (2004) PKHD1 Mutations in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). *Human Mutation*, **23**, 453-463.
- [5] Lu, H., *et al.* (2017) Mutations in DZIP1L, Which Encodes a Ciliary-Transition-Zone Protein, Cause Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Nature Genetics*, **49**, 1025-1034. <https://doi.org/10.1038/ng.3871>
- [6] 刘洋, 梁磊, 赵建荣. 常染色体隐性多囊肾的研究进展[J]. 河北医药, 2020, 42(21): 3330-3334.

- [7] Cordido, A., Vizoso-Gonzalez, M. and Garcia-Gonzalez, M.A. (2021) Molecular Pathophysiology of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 6523. <https://doi.org/10.3390/ijms22126523>
- [8] Habbig, S. and Liebau, M.C. (2015) Ciliopathies—From Rare Inherited Cystic Kidney Diseases to Basic Cellular Function. *Molecular and Cellular Pediatrics*, **2**, 8.
- [9] Nachury, M.V. (2018) The Molecular Machines that Traffic Signaling Receptors into and out of Cilia. *Current Opinion in Cell Biology*, **51**, 124-131. <https://doi.org/10.1016/j.ccb.2018.03.004>
- [10] Garcia-Gonzalo, F.R., et al. (2011) A Transition Zone Complex Regulates Mammalian Ciliogenesis and Ciliary Membrane Composition. *Nature Genetics*, **43**, 776-784. <https://doi.org/10.1038/ng.891>
- [11] Antony, D., Brunner, H.G. and Schmidts, M. (2021) Ciliary Dyneins and Dynein Related Ciliopathies. *Cells*, **10**, Article No. 1885. <https://doi.org/10.3390/cells10081885>
- [12] Wang, S., et al. (2004) The Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease Protein Is Localized to Primary Cilia, with Concentration in the Basal Body Area. *Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 592-602.
- [13] Chumley, P., et al. (2019) Truncating PKHD1 and PKD2 Mutations Alter Energy Metabolism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **316**, F414-F425. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00167.2018>
- [14] Kuo, I.Y. and Chapman, A.B. (2020) Polycystins, ADPKD, and Cardiovascular Disease. *Kidney International Reports*, **5**, 396-406. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.12.007>
- [15] Hiesberger, T., et al. (2006) Proteolytic Cleavage and Nuclear Translocation of Fibrocystin Is Regulated by Intracellular Ca^{2+} and Activation of Protein Kinase C. *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 34357-34364. <https://doi.org/10.1074/jbc.M606740200>
- [16] 潘璠, 王爱忠. 多囊蛋白 2 对细胞钙离子信号调控的研究进展[J]. 上海医学, 2021. 44(11): 861-866.
- [17] DeCaen, P.G., et al. (2013) Direct Recording and Molecular Identification of the Calcium Channel of Primary Cilia. *Nature*, **504**, 315-318. <https://doi.org/10.1038/nature12832>
- [18] Huangfu, D. and Anderson, K.V. (2005) Cilia and Hedgehog Responsiveness in the Mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 11325-11330.
- [19] Sekimizu, K., et al. (2004) The Zebrafish Iguana Locus Encodes Dzip1, a Novel Zinc-Finger Protein Required for Proper Regulation of Hedgehog Signaling. *Development*, **131**, 2521-2532. <https://doi.org/10.1242/dev.01059>
- [20] Wolff, C., et al. (2004) Iguana Encodes a Novel Zinc-Finger Protein with Coiled-Coil Domains Essential for Hedgehog Signal Transduction in the Zebrafish Embryo. *Genes & Development*, **18**, 1565-1576. <https://doi.org/10.1101/gad.296004>
- [21] Tay, S.Y., et al. (2010) The Iguana/DZIP1 Protein Is a Novel Component of the Ciliogenic Pathway Essential for Axonemal Biogenesis. *Developmental Dynamics*, **239**, 527-534.
- [22] Glazer, A.M., et al. (2010) The Zn Finger Protein Iguana Impacts Hedgehog Signaling by Promoting Ciliogenesis. *Developmental Biology*, **337**, 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.10.025>
- [23] Ma, M. (2021) Cilia and Polycystic Kidney Disease. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, **110**, 139-148. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.05.003>
- [24] Hartung, E.A. and Guay-Woodford, L.M. (2017) Polycystic Kidney Disease: DZIP1L Defines a New Functional Zip Code for Autosomal Recessive PKD. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 519-520. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.102>
- [25] Bergmann, C. (2019) Early and Severe Polycystic Kidney Disease and Related Ciliopathies: An Emerging Field of Interest. *Nephron*, **141**, 50-60. <https://doi.org/10.1159/000493532>