

# miRNA 与肾脏发育

赵晓琪, 敖英, 陈海云, 汪晖

武汉大学基础医学院药理学系, 发育源性疾病湖北省重点实验室, 武汉 430071

**摘要:** MicroRNAs (miRNAs) 是一类内源性小非编码 RNA (约 19~25 个核苷酸), 主要通过和靶 mRNA 中的互补靶序列结合, 在转录后水平负调节基因表达。miRNA 在包括器官发育在内的广泛生物过程中发挥着重要作用。最近研究表明, 某些 miRNA 在肾脏高表达, 并与肾脏发育及肾脏疾病密切相关, 提示 miRNA 为肾脏生理学和病理学中的重要调节剂。本综述重点介绍了 miRNA 在肾脏发育调控中的研究进展, 探讨了 miRNA 在肾脏异常发育的发生发展中起到的作用, 为肾脏发育相关疾病的诊断和研究提供参考。

**关键词:** microRNA; 肾脏发育; 肾脏发育不良; 机制; 诊断

## The role of miRNA in kidney development

Xiaoqi Zhao, Ying Ao, Haiyun Chen, Hui Wang

Hubei Provincial Key Laboratory of Developmentally Originated Diseases, Department of Pharmacology, Basic Medical School of Wuhan University, Wuhan 430071, China

**Abstract:** MicroRNAs (miRNAs) are endogenous small non-coding RNAs (19–25 nucleotides) that negatively regulate gene expression at the post transcriptional level by binding to complementary target sequences in the target mRNA. miRNAs play an important role in a wide range of biological processes, including organ development. Recent studies have shown that some miRNAs are highly expressed in the kidney and are closely related to kidney development and diseases, suggesting that miRNAs are important regulators in kidney physiology and pathology. This review will focus on the research progress of miRNA in kidney development, and discuss the role of miRNAs in the occurrence and development of renal dysplasia, which will provide a reference for the diagnosis and research of diseases related to kidney development.

**Keywords:** microRNAs; kidney development; kidney dysplasia; mechanism; diagnosis

收稿日期: 2020-07-16; 修回日期: 2020-09-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81872943, 81220108026, 81430089, 81001466), 湖北省卫计委项目(编号: WJ2017M002)和湖北省自然科学基金项目(编号: 2017CFB649)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 81872943, 81220108026, 81430089, 81001466), Hubei Province health and Family Planning Scientific Research Project (No. WJ2017M002), and the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2017CFB649)]

作者简介: 赵晓琪, 在读硕士研究生, 专业方向: 肾脏发育毒理。E-mail: xiaoqizhao@whu.edu.cn

通讯作者: 敖英, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 肾病的发育起源及药物防治, 肾脏发育毒理。E-mail: yingao@whu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.20-112

网络出版时间: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20201019.1107.001.html>

URI: 2020/10/20 15:09:09

自发现一种非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 可以特异性沉默秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*) 的基因功能以来, 科学家对 ncRNA 的研究不断深入。MicroRNA (miRNA) 是目前研究最多的 ncRNA。到目前为止, 已报告有近 200 种物种中存在超过 28,000 种 miRNA<sup>[1]</sup>。据估计, 有多达 1/2 的转录本受 miRNA 调节<sup>[2]</sup>。miRNA 介导的基因表达调控作为一种较为保守的基因调控方式被证实参与大多数生物过程, 如细胞分化、细胞凋亡、肿瘤发生和转移等<sup>[2]</sup>。一些在肾脏中高表达的 miRNA 被认为在肾脏生理和病理中扮演重要角色, 可能成为肾病的一种新的诊断标志物和治疗靶点<sup>[3]</sup>。目前, 一些与肾脏发育相关研究表明, miRNA 在肾脏发育中起关键作用。本文综述了 miRNA 与肾脏发育相关研究进展, 探讨了 miRNA 在肾脏发育及其相关疾病中的潜在作用。

## 1 miRNA

miRNA 是在真核生物中发现的一类内源性、长度约 19~25 个核苷酸的非编码单链 RNA 片段。miRNA 具有多样性、进化保守性、组织特异性和时

序性, 在多种组织和器官的发育过程扮演重要角色。miRNA 作为调控因子在真核生物体内广泛存在, 通过与靶 mRNA 结合而在基因沉默和翻译抑制中起作用<sup>[2]</sup>。

### 1.1 miRNA 的形成和功能

miRNA 一般是由基因间 DNA 序列编码。在细胞核中, 基因组 DNA 在 RNA 聚合酶 II (RNA Pol II) 作用下产生长度为数千个碱基对的初级 miRNA 转录本(primary transcripts miRNA, pri-miRNA)。pri-miRNA 在细胞核内被 RNase III 核酸酶 Drosha 和 DGCR8 蛋白组成的微处理器复合物(DGCR8-Drosha)切割加工, 释放为大约 70 个核苷酸的茎环结构, 称为前体 miRNA (precursor-miRNAs, pre-miRNA)。继而, pre-miRNA 在 RNA-GTP 依赖的核质/细胞质转运蛋白 exportin-5 的作用下, 形成复合物从核内运输到细胞质中。在细胞质, pre-miRNA 被 RNase III 内切酶 Dicer 识别并切割, 释放出长度为 19~25 个核苷酸的二聚体 miRNA: miRNA\* (双链 miRNA)。后者在 RNA 解旋酶作用下解聚, 生成单链的成熟 miRNA<sup>[4]</sup> (图 1)。

大多数的 miRNA 充当基因表达的负调控因子。

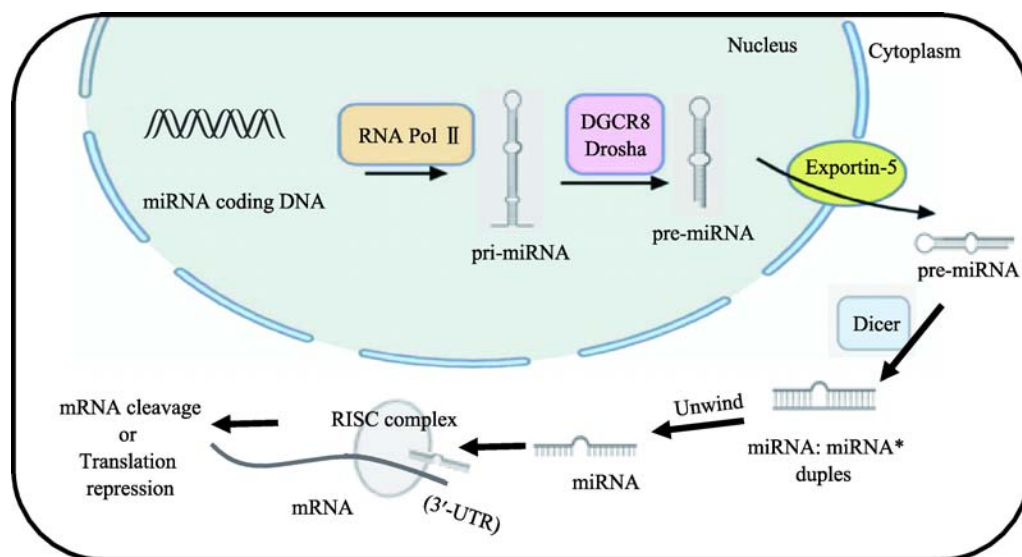


图 1 miRNA 的形成和功能

Fig. 1 The formation and function of miRNA

miRNA 基因被 RNA 聚合酶 II 转录为初级 miRNA (pri-miRNA) 转录本。微处理器复合物 (DGCR8-Drosha) 将 pri-miRNA 加工成前体 miRNA (pre-miRNA), 然后通过转运蛋白 exportin-5 将其输出到细胞质中。Pre-miRNA 被 Dicer 切割以产生成熟的 miRNA。成熟的 miRNA 识别各自的靶标 mRNA, 募集 RNA 诱导的沉默复合物 (RISC), 并通过翻译抑制, 腺苷酸化和/或增强 mRNA 降解来介导其靶标的转录后抑制。

miRNA 通常靶向结合在信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的 3' 非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR), 导致基因降解或翻译抑制。内源 miRNA 的抑制活性取决于其是否加载到 RNA 诱导的沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC) 中。单链 miRNA 被载入 Argonaute (AGO) 蛋白, 形成 RISC 复合物。复合物靶向结合到与互补的 mRNA 的 3'-UTR 上, 进而调控靶 mRNA 的表达<sup>[3]</sup>。miRNA 的作用方式与其与靶基因的互补性有关。当 miRNA 与靶 mRNA 之间完全配对互补时, 可能影响靶 mRNA 的切割和降解<sup>[1]</sup>。当 miRNA 与靶 mRNA 之间不完全配对时, miRNA 可能通过抑制翻译或促进 mRNA 去腺苷酸化和衰变来抑制蛋白质合成<sup>[5]</sup>。动物中大部分 miRNA 与靶 mRNA 之间不完全配对, 故多为此种方式影响蛋白表达水平。然而, 在某些情况下, 一些 miRNA 能促进特定靶 mRNA 的翻译。例如, miRNA 可通过与 AGO2 等蛋白质结合形成特定的复合物, 在不同的静态(G<sub>0</sub>)细胞中激活靶基因的翻译<sup>[6]</sup>。

## 1.2 miRNA 表达的调控

miRNA 的生成和降解受到严格的调控, 以保证特定的 miRNA 能在特定的时间、细胞表达适当的水平。一旦失调, 将会引起下游靶基因的失控, 进而导致疾病的发生<sup>[1]</sup>。目前的研究表明, miRNA 的表达受到多个层面的调控:

(1) 转录水平的调控。位于基因间的 miRNA 由其独立的启动子启动转录, 而位于内含子区的 miRNA 则可跟随宿主基因一起转录或独立转录。miRNA 的启动子也受到转录因子、增强子、沉默元件和染色质修饰等调控<sup>[7]</sup>。目前, 已报道参与 miRNA 转录调控的转录因子约有 75 种, 较常见的转录因子有 NK- $\kappa$ B、c-Myc、p53 和 C/EBP $\alpha$  等。

(2) 转录后水平的调控。miRNA 基因转录后, 从 pri-miRNA 直到最后加工成熟并组装成 RISC 的全过程均受到机体精细的调控, 其机制主要有 RNA 编辑、miRNA 微加工复合物的调控和 RNA 结合蛋白对特异 miRNA 的调控<sup>[2]</sup>。miRNA 加工成熟过程中的关键分子 Drosha 和 Dicer 均需与相应的辅助分子组成复合体以发挥作用, 以上分子的表达水平和活性也均受到精细的调控<sup>[2,7]</sup>。

(3) 降解的调控。目前的研究表明, miRNA 降解

的调控主要包括腺苷或尿嘧啶残基的修饰、形成 RNA-蛋白质复合体以及核酸酶的降解等<sup>[5]</sup>。此外, 最近研究发现了一种新兴的 miRNA 的降解途径: TDMD (target RNA-directed microRNA degradation), 即特异性靶 RNA 与具有广泛互补性的 miRNA 的结合, 可触发结合的 miRNA 的降解<sup>[8]</sup>。

(4) 表观遗传调控。据估计, 约 50% miRNA 基因与 CpG 岛相关联, 许多 miRNA 的表达受到 DNA 甲基化的影响<sup>[9]</sup>。也有研究表明, 许多 miRNA 可同时接受甲基化和乙酰化的表观遗传学调控。近年研究显示, 有些 miRNA 也可以反馈调节表观遗传机制, 体现了 miRNA 调控网络的复杂性, 也增加了基因调控系统的稳固性<sup>[9]</sup>。

## 2 miRNA 与肾脏发育

### 2.1 肾脏发育的主要阶段

哺乳动物的肾脏起源于中胚层体节外侧的细胞索, 即生肾索。在人类胚胎的第 18 天 (embryonic day 18, E18)/小鼠 (*Mus musculus*) E8.5 时, 肾脏开始出现。按时间顺序, 肾脏发育经历前肾、中肾和后肾 3 个阶段。前肾和中肾是暂时性器官, 在胚胎发育过程中相继退化, 后肾则发育成为永久性肾脏<sup>[10]</sup>。

在人类 E22/小鼠 E9.5 时, 生肾索头端的生肾节内开始形成前肾管。继而生肾索尾侧开始逐渐形成中肾管。人类 E35/小鼠 E10.5 时, 中肾管尾端向背侧长出输尿管芽 (ureter bud, UB)。输尿管芽顶端侵入间充质时, 生肾索分化为后肾间充质 (metanephric mesenchyme, MM)。UB 和 MM 组成后肾, 二者相互诱导, 促使后肾发育成熟。UB 逐级分支, 最终形成完整的泌尿集合管系统。后肾间充质细胞则经历间充质-上皮转变, 一部分分化为非上皮化的基质细胞, 最终形成平滑肌、基质和肾的微脉管系统; 另一部分分化形成肾单位, 包括肾小体、近曲小管、髓袢和远曲小管<sup>[10]</sup>。

### 2.2 肾脏发育过程中 miRNA 的表达

尽管关于肾脏中的 miRNA 的相关研究日渐丰富, 但关于 miRNA 在肾脏发育中作用的数据有限, 其相关功能尚不清晰。近年来的测序研究确定了小

鼠胚胎肾脏中 miRNA 的表达谱,促进了对肾脏发育中 miRNA 的研究<sup>[11,12]</sup>。Aguilar 等<sup>[11]</sup>发现,在小鼠 E12 和 E13 时,胎肾中的 *miR-199b*、*miR-25*、*miR-27b* 和 *miR-200b* 表达非常丰富,而在成年肾脏组织中表达较少,这表明在肾脏发育过程中 miRNA 表达具有时间差异性。此外,从 E12 至 E13,并至小鼠成年的过程中,肾脏中下调的 miRNA 还有 *miR-17*、*196a*、*15b*、*23b*、*20a*、*200c*、*93*、*26b*、*16*、*218* 和 *151-5p* 等;上调的 miRNA 有 *miR-320*、*351*、*652*、*107*、*103*、*322*、*106b*、*210*、*125b-5p*、*199a-5p* 和 *433* 等;而未发生变化的有 *miR-134*、*152*、*669b*、*15a*、*125-5p*、*126-5p*、*99b* 和 *let-7c* 等<sup>[11]</sup>。这些 miRNA 在发育过程中的时间差异性值得人们进一步探索。

### 2.3 miRNA 对肾脏发育的影响

大量研究提示 miRNA 在胚胎发育和分化中执行调节发育时机功能<sup>[13,14]</sup>。最近的一项研究发现,肾脏发育过程中具有时间差异表达的 *Lin28b/let-7* 轴可通过上调生长促进基因重组人胰岛素样生长因子-2 (insulin like growth factor-2, Igf2)来调节肾生成的停止,从而控制小鼠肾脏发育的持续时间<sup>[15]</sup>。这暗示了上述时间差异表达的 miRNA 在肾脏发育不同阶段起相应调控作用的潜能。

另外一些研究通过特异性敲除肾脏组织/细胞中的 miRNA 或 miRNA 生物合成中的关键组件如 Droscha 和 Dicer 等,进而研究 miRNA 在肾脏发育中

所起的作用<sup>[16,17]</sup>。这些胚胎发展出一系列肾脏缺陷,包括水肿形成、肾上皮分化延迟及肾小球数目减少等,直接或/间接地说明了肾脏发育过程中 miRNA 基因调控的重要性(表 1)。

#### 2.3.1 miRNA 与肾脏发育过程中的关键转录因子

研究表明,miRNA 可能通过影响关键转录因子参与早期肾脏发育过程。肾单位祖细胞表达的几种转录因子,包括 *Six2*、*Sall1*、*Pax2* 和 *WT1* 等,对其增殖和存活以及随后的分化是必不可少的<sup>[26-28]</sup>。一项研究发现,在前肾间充质中消除了 Dicer 功能后,肾单位祖细胞中的 *Six2*、*Sall1*、*WT1*、*Pax2* 和 *Cited1* 等明显减少,且后肾间充质中促凋亡蛋白 *Bim* 明显增加,最终导致严重的肾发育不良<sup>[22]</sup>。有研究提出在胚胎干细胞中沉默 *let-7e* 时, *WT1*、*Pax2* 和 *Wnt4* 被下调<sup>[29]</sup>。此外,有研究发现, *miR-743a* 在体外可通过靶向 *WT1* 抑制后肾间充质干细胞细胞的增殖,因此其可能在肾脏发育和肾脏相关疾病中发挥重要功能<sup>[30]</sup>。这些研究提示了 miRNA 在早期肾脏器官发生期间对调节这些细胞谱系的存活起关键作用。

LIM 级联的同源因子(LIM-class homeobox factor, *Xlim1/Lhx1*)是早期肾管形成和肾单位分化所必需的重要转录因子。它在肾脏发育过程中表现为需要严格控制的动态表达模式<sup>[31]</sup>。一项对非洲爪蟾前肾发育的研究表明,敲除肾脏中的 *miR-30a-5p* 可导致

表 1 肾脏发育相关的 miRNA 敲除动物模型  
Table 1 miRNA-knockout animal models related to kidney development

种属	组织/细胞特异性	敲除靶标	现象	参考文献
非洲爪蟾 ( <i>Xenopus laevis</i> )	非肾脏特异性	Dicer、 Dgcr8	肾脏水肿,前肾导管中肾上皮细胞分化延迟,肾形态异常	[16]
小鼠	产生肾素的细胞	Dicer	成年肾脏中近球细胞数量严重减少,出现肾血管疾病和条纹状纤维化	[18]
小鼠	肾单位祖细胞	Dicer	肾单位祖细胞过早耗竭	[19]
小鼠	肾单位和 UB 来源的集合管系统	Dicer	肾单位祖细胞过早凋亡,UB 分支缺陷	[20]
小鼠	肾小管和输尿管芽	Dicer	肾小管分支减少,肾单位减少,双侧肾积水	[21]
小鼠	前肾间充质	Dicer	输尿管芽分支和肾单位祖细胞分化失败	[22]
小鼠	肾祖细胞及其衍生物	miR-17~ 92	肾单位数量减少,出生后发展为肾小球功能障碍和蛋白尿性肾脏疾病。	[23]
小鼠	泌尿生殖道和肾小管系统	Dgcr8	出生后两个月内出现严重肾积水,肾囊肿,进行性肾衰竭	[24]
小鼠	肾脏基质细胞	Dicer1	肾脏发育不良,肾小管和脉管系统异常分化	[25]



分化延迟, 肾单位减小和增殖减少<sup>[16]</sup>。研究进一步发现, *miR-30a-5p* 可靶向抑制 *Xlim1/Lhx1*。在没有 *miR-30a-5p* 的情况下, *Xlim1/Lhx1* 维持在高水平, 从而导致肾上皮细胞的终末分化延迟<sup>[16]</sup>。此外, *Lhx1* 也可与转录共激活因子 *Fryl* 协同作用, 通过调控 *miR-199a/214* 和 *miR-23b/27b/24a* 簇的表达来调节早期肾脏发育<sup>[32]</sup>。这些研究表明, *miRNA* 在调节前肾发育的过程中是不可或缺的。

### 2.3.2 *miRNA* 与肾脏发育过程中的 GDNF/Ret 信号通路

在后肾发育过程中, 输尿管芽的出芽和分支是关键步骤。胶质源性神经营养因子(glia-cell-line-derived neurotrophic factor, GDNF)/c-Ret 酪氨酸激酶受体(c-Ret tyrosine kinase receptor, c-Ret)信号通路是输尿管芽分支的主要诱导者<sup>[33]</sup>。研究发现, 在肾单位谱系和输尿管芽来源的集合管系统细胞内特异性敲除 *Dicer* 的小鼠中分支形态发生破坏, 其表型与输尿管尖端的 *Wnt11* 和 *c-Ret* 表达的下调相关。因此, 可推断 *Dicer* 通过影响 *Dicer* 依赖性 *miRNA* 活性, 进而影响 GDNF/c-Ret 信号通路, 在发育中的小鼠肾内起调节作用<sup>[34]</sup>。先前一些神经系统发育和疾病相关的研究显示, *miR-9*、*miR-96*、*miR-133b* 和 *miR-146a* 通过与 GDNF 的 3'UTR 相互作用抑制了 GDNF 的表达, 并且在体内替换了对 GDNF 的 3'UTR 序列反应较不敏感的 *miRNA* 和 RNA 结合蛋白可导致内源性 GDNF 表达增加(*Gdnf*<sup>hyper</sup>)<sup>[35]</sup>。最近一项研究发现, 这种 *Gdnf*<sup>hyper/hyper</sup> 小鼠的肾脏体积较小且出现畸形<sup>[36]</sup>。证明了肾脏发育中 GDNF 的水平和功能受其 3'UTR 影响。这些研究提示在 *miRNA* 可通过影响 GDNF/c-Ret 信号通路而参与肾脏发育。

### 2.3.3 *miRNA* 与肾脏发育过程中的 TGF- $\beta$ /BMP 信号通路

骨形态发生蛋白(bone morphogenic proteins, BMPs)是转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族生长因子的成员。肾脏发育过程中正常的输尿管芽和肾单位的发生需要 BMP 信号诱导, 且 *BMP4* 基因突变可导致肾脏发育不良。最近的许

多研究提供了 *miRNA* 与 TGF- $\beta$ /BMP 信号通路关键基因相互影响的证据。

TGF- $\beta$ /BMP 信号通路调控 *miRNA* 水平的一种机制是其下游效应蛋白 *Smad* 与 *Drosha* 相互作用<sup>[37]</sup>。在血管平滑肌细胞中, *Smad*-*Drosha* 相互作用可促进 *miR-21* 初级转录物加工成成熟的 *miR-21*<sup>[37]</sup>。而 *miR-21* 在肾脏中也起着重要作用。有文章报道, *miR-21* 因其促增殖和抗凋亡而在鱼的肾脏再生中起作用<sup>[38]</sup>。这些线索提示 *miR-21* 很可能参与肾脏发育, 当然这也可能也涉及除了 TGF- $\beta$ /BMP 信号通路以外的机制。

许多研究表明, *miRNA* 可通过 TGF- $\beta$  受体 2 (TGF-beta receptor type-2, TGF $\beta$ R2)参与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程的调节。EMT 涉及生理过程和各种病理事件的许多方面, 不仅在和肾纤维化中起关键作用, 也参与胚胎发育。研究证实 TGF $\beta$ R2 是 *miR-302* 靶标。在肾小球系膜细胞中, *miR-302d* 表达增加可导致 TGF $\beta$ R2 表达降低<sup>[39]</sup>。*miR-590* 也是靶向 TGF $\beta$ R2 的 EMT 抑制性 *miRNA*。*miR-590* 的过表达可通过上调上皮细胞标志物 E-钙粘蛋白来抑制 EMT, 并且在人肾 2 (HK2)细胞系中下调间充质标记物 laminin 和  $\alpha$ -SMA 等<sup>[40]</sup>。另有研究发现 *miR-200a* 通过直接靶向近端小管上皮细胞中的  $\beta$ -catenin 来抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的 EMT<sup>[41]</sup>。*miR-200* 家族也在早期肾脏中高表达<sup>[16]</sup>, 这提示高水平的 *miR-200* 可能在肾脏发育过程中保护肾脏上皮细胞免于自发的去分化。而 *miR-21* 过表达则可以通过抑制靶标 *Smad7*, 进而增强 TGF- $\beta$ 1 诱导的 EMT<sup>[42]</sup>。*let-7b/c* 也被证实可通过导致 TGF $\beta$ R1 下调来抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号激活<sup>[43]</sup>。这些研究均提示了 *miRNA* 与肾脏发育潜在的联系。

此外, 在 *miRNA* 对涉及肾纤维化的关键分子的调节的研究中发现, *miR-22* 和 BMP-7/6 处于调节反馈环路中, 不仅 *miR-22* 抑制 BMP-7/6 表达, 而且 *miR-22* 本身表达可由 BMP-7/6 诱导, 此研究证明了 *miR-22* 在 BMP 信号级联中起关键作用<sup>[44]</sup>。尽管有大量 *miRNA* 与 TGF- $\beta$ /BMP 信号传导相互影响的证据, 但是在发育中的肾脏中, 这些 *miRNA* 的功能在很大程度上还不确定, 这也为未来 *miRNA* 与肾脏发育的研究提供了新的方向。

### 2.3.4 miRNA 与肾脏发育过程中的肾素-血管紧张素系统

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是血压和液体/电解质稳态的主要调节器,也在控制正常肾脏发育中起着核心作用<sup>[45]</sup>。RAS 系统主要成分包括:肾素、血管紧张素原、血管紧张素转换酶、血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I)、Ang II、血管紧张素 1 型受体(angiotensinII type 1 receptor, AT1R)和 AT2R。RAS 的所有组成部分在肾脏发育期间高度表达。Sequeira-Lopez 等<sup>[18]</sup>通过构建在表达肾素的细胞中条件性敲除 Dicer 的小鼠,从而仅在产生肾素的细胞中选择性抑制 miRNA 的成熟。Dicer 的敲除导致成年肾脏中近球细胞数量严重减少,同时肾素 Ren1 和 Ren2 的基因表达下降、血浆肾素浓度下降,并出现肾功能异常和严重的肾血管异常。这表明 miRNA 对于肾素细胞规格和肾血管正常发育是必需的。此外,一些在成年组织中的研究已证明 miRNA 可调节 RAS 中所有环节的蛋白质表达<sup>[46]</sup>。例如,内皮细胞、血管平滑肌细胞等细胞中的 *miR-155* 靶向抑制 AT1R 的表达,从而显著降低 Ang II 诱导的信号传导<sup>[47,48]</sup>。这也提示了 miRNA 在 RAS 信号传导调控中的重要地位。然而,对于肾脏发育过程中调控 RAS 组分的特定 miRNA 仍鲜有报道。

### 2.3.5 miRNA 与肾脏发育过程中的 HDAC

染色质修饰是一种表观遗传机制,可影响基因的转录活性。其中组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)在许多细胞过程中起重要作用,包括细胞周期、增殖、分化和细胞死亡<sup>[49]</sup>。一些对斑马鱼和小鼠的研究均表明了 HDAC 与前肾和后肾的发育有关。使用 HDAC 抑制剂处理斑马鱼胚胎中肾祖细胞数量增加,最终因肾祖细胞增生而导致肾功能受损<sup>[50]</sup>。将 E13.5 的小鼠肾脏用 Scriptaid (I 类和 II 类 HDAC 的抑制剂)培养后,后肾发育所必需的转录因子表达受到抑制,细胞正常的增殖和凋亡受到影响,最终导致肾脏发育不良<sup>[51]</sup>。这些研究提示 HDAC 对调节肾脏发育至关重要。有研究表明,高血糖可通过抑制 *miR-29a* 信号转导从而加剧 HDAC4 的作用,导致足细胞中蛋白质脱乙酰基及蛋白质降解,最终导致肾功能障碍<sup>[52]</sup>。也有研究发现,HDAC 抑制剂

治疗可通过刺激小鼠肾脏 *miR-9* 和 *miR-374* 基因的转录来抑制钙转运相关基因 Claudin-14 的表达,从而减少小鼠尿钙排泄<sup>[53]</sup>。这提示 miRNA 与 HDAC 的相互影响及其对下游靶基因的影响可能在肾脏稳态中起重要作用。虽然很少有报道具体研究它们在肾脏发育中的作用机制,但这些证据提供了 miRNA 和 HDAC 之间的互作与肾脏发育的联系,这也是值得我们未来深入研究的一个方向。

## 3 肾脏 miRNA 表达改变与肾脏发育异常

如前所述,一些研究通过敲除肾脏局部特定细胞谱系中 miRNA 生物合成关键酶的方法,探究了 miRNA 介导的基因调节在肾脏发育中的作用。结果发现,缺乏 miRNA 动物的肾脏表型出现各种先天性肾脏和泌尿道异常(congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT)<sup>[21]</sup>。那么,miRNA 是否在胎儿肾脏发育异常的机制中发挥重要作用?这个问题在近年来引起了越来越多研究者的关注。

### 3.1 引起肾脏发育异常的因素

近几十年的科学研究使人们对肾脏发育异常的认知越来越透彻。研究表明,遗传变异和胎儿环境的改变是导致胎儿肾脏异常发育的主要因素<sup>[54]</sup>。

#### 3.1.1 遗传变异

染色体异常、拷贝数变异和单基因遗传异常是导致 CAKUT 的最常见因素。目前,相关的人群研究和动物研究已证实了多个与 CAKUT 发病相关的基因,如 *Hnf1 $\beta$* 、*Pax2*、*Eya1*、*Six5*、*Ret*、*Sall1* 和 *WT1* 等<sup>[55]</sup>。其中常染色体 *Hnf1 $\beta$*  显性突变是 CAKUT 最常见的单基因病因,常与肾脏发育不全及无功能的多囊性发育不良肾脏有关<sup>[56]</sup>。另外,*Ret* 的双等位基因失活基因突变与最严重的 CAKUT 表现即双侧肾发育不全有关<sup>[57]</sup>。此外,*Pax2* 突变或表达异常多见于肾脏发育缺损或发育不良<sup>[58]</sup>; *Eya1/Six1* 的突变多与腮-耳-肾综合征有关<sup>[58]</sup>。

#### 3.1.2 胎儿环境改变

胎儿环境改变是诱发 CAKUT 和肾脏发育迟缓的另一个重要因素<sup>[59]</sup>。大量研究表明,孕期暴露于不

良环境可影响肾脏发育,导致肾单位数量降低,肾功能下降,并存在成年高血压和慢性肾脏病编程<sup>[60]</sup>。这些因素包括孕妇营养不良<sup>[61]</sup>、胎盘供血不足<sup>[62]</sup>、孕妇糖尿病<sup>[63]</sup>、糖皮质激素<sup>[64]</sup>、尼古丁<sup>[65]</sup>、酒精<sup>[66]</sup>、维生素 A 缺乏症<sup>[67]</sup>以及孕妇用药暴露(例如血管紧张素转换酶抑制剂、抗生素、霉酚酸酯、抗癫痫药物和环磷酰胺)等<sup>[60,63,68,69]</sup>,其影响机制也得到了较为充分研究。

研究表明,母鼠孕期低蛋白饮食(low protein diet, LP)可致子代宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR),并表现有肾脏发育不良,可能与 RAS 抑制及  $\text{Na}^+$ -ATP 酶活性升高等有关<sup>[61]</sup>。本实验的系列动物研究也证实,孕期咖啡因、乙醇、尼古丁、地塞米松等外源物暴露均可影响胎儿肾脏 RAS 相关基因表达,导致子代肾脏发育不良<sup>[64,70~72]</sup>。此外,我们发现孕期咖啡因暴露也可通过 KLF4 低表达编程引发子代足细胞发育毒性,进而导致成年肾脏疾病易感<sup>[73]</sup>。而在孕期乙醇暴露的 IUGR 动物模型中,“GC-IGF1”轴编程改变也对肾脏发育不良及成年后肾小球硬化易感起到了至关重要的作用<sup>[70]</sup>。另外也有研究也提出,母亲吸烟可引起肾脏氧化应激、线粒体变化,对后代成年肾结构、血压、尿钠排泄造成影响<sup>[63]</sup>。此外,孕期地塞米松暴露也可通过影响 Wnt4 表达,进而影响 TGF- $\beta$  表达,导致细胞凋亡增加、促凋亡基因 *Bax* 增加及抗凋亡基因 *Bcl-2* 降低,进而造成肾单位数减少<sup>[74]</sup>。

### 3.2 miRNA 表达的改变可能与参与肾脏发育异常

近年来,大量研究已表明 miRNA 表达失调与各种生物体和器官系统的发育缺陷表型有关。一些研究也提供了 miRNA 参与肾脏异常发育发病机制的证据。

#### 3.2.1 遗传变异所致肾脏异常发育中的 miRNA

基因测序技术为基因组学的研究提供了便利,推动了 miRNA 在疾病中的相关研究。目前,只有少数研究在 miRNA 与特定的遗传变异的肾脏疾病之间建立了明确的联系。Jovanovic 等<sup>[75]</sup>通过对 19 名 CAKUT 患者和 9 名对照的输尿管组织样本中收集的全基因组表达数据进行分析,鉴定出了 7 种可能

在 CAKUT 中发挥潜在作用的 miRNA: *hsa-miR-144*、*hsa-miR-101*、*hsa-miR-375*、*hsa-miR-200a*、*hsa-miR-183*、*hsa-miR-495* 和 *hsa-miR-222*。其中 *hsa-miR-144* 被验证在 CAKUT 患者组织中表达显著增加,且可能与对肾脏和尿道正常发育至关重要的生物学过程有关<sup>[75]</sup>。但仍需进行进一步的功能分析以揭示这些特定 miRNA 在肾脏异常发育中的作用。研究发现, *miR-17~92* 簇在胚胎的正常发育中似乎是必不可少的,其缺失可导致人类发育障碍的 Feingold 综合征,其特征包括肾脏发育缺陷<sup>[76]</sup>。此外多项研究表明,在多种多囊肾病小鼠模型中 *miR-17~92* 簇被上调,而 *miR-17~92* 簇的失活减慢了囊肿的增殖<sup>[77]</sup>。这主要是因为 *miR-17~92* 簇靶向抑制囊性肾脏疾病基因,包括 *Pkd1*、*Pkd2* 和 *Hnf1 $\beta$* 。另一个被认为与常染色体显性遗传性多囊肾病有关的 miRNA 是 *miR-21*,其在患有 多囊肾病(polycystic kidney disease, PKD)的人和鼠的囊肿中表达增加。*miR-21* 加剧囊肿生长的潜在机制可能涉及直接抑制促凋亡的肿瘤抑制因子 *PDCD4*<sup>[78]</sup>。这些研究表明,miRNA 是肾脏发育相关疾病发病机制的关键调节剂之一。

#### 3.2.2 环境因素所致肾脏异常发育中的 miRNA

在环境因素引起的肾脏异常发育中,miRNA 的调控作用也可能起着关键作用。最近一项研究发现,怀孕的母鼠给予 miRNA 抑制剂后,在子代肾脏等脏器中可检测到 miRNA 水平持续显著降低。这表明孕期服用的一些可诱导 miRNA 表达的药物(如基于多西环素的四环素控制的反式激活剂和基于他莫昔芬的雌激素受体系统)可凭借母体-胎盘-胎儿传递,进而影响子代肾脏中 miRNA 表达<sup>[79]</sup>。此外,一项关于母体蛋白摄食限制的动物研究发现,LP 后代大鼠(*Rattus norvegicus*)肾小球中一些 miRNA 显著下调,如 *miR-141* (71%)、*miR-200a* (50%)、*miR-200b* (60%) 和 *miR-429* (59%)<sup>[80]</sup>。虽然这些研究未探究 miRNA 表达失调与子代肾脏发育异常的直接关系,但其表明了 miRNA 与环境因素所致肾脏异常发育的关联。更多 miRNA 的具体作用仍需得到更多的关注。

## 4 结语与展望

近些年来,miRNA 作为肾脏发育和疾病中的重



要调控分子备受研究者关注。随着研究的不断深入,越来越多的 miRNA 被发现在肾脏发育中差异表达,它们可通过影响关键生长因子或相关信号通路来参与肾脏发育过程。Drosha 或 Dicer 等敲除的研究及肾脏发育相关疾病中的研究也提示了 miRNA 在肾脏发育中是必不可少的。但是,仍然存在许多问题需要解决:Drosha 或 Dicer 的敲除可影响全部 miRNA 表达的改变,而单个 miRNA 或某 miRNA 簇参与肾脏发育过程的具体作用机制仍不明确;此外,miRNA 在肾脏发育异常相关疾病中的确切作用仍然未知。未来的工作应侧重于阐明肾脏发育过程中单个或一系列 miRNA 的具体功能,了解其调控生理和在病理过程中的作用的精确机制,并充分利用先进的测序技术来探究在肾脏发育异常相关疾病中起关键作用的 miRNA。肾脏发育中 miRNA 相关基因网络的构建将有助于进一步了解其在肾脏发育及相关疾病中的作用,并有望提出更具临床应用价值的肾脏疾病早期预警标志物及治疗靶标。

## 参考文献(References):

- [1] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, Ghaffari SH. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451–5465. [DOI]
- [2] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202–1207. [DOI]
- [3] Ho J, Kreidberg JA. The long and short of microRNAs in the kidney. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(3): 400–404. [DOI]
- [4] Ma SY, Bai Y, Han N, Wang JH, Weng XY, Bian HW, Zhu MY. Recent research progress of biogenesis and functions of miRNA\*. *Hereditas(Beijing)*, 2012, 34(4): 383–388. 马圣运, 白玉, 韩凝, 王君晖, 翁晓燕, 边红武, 朱睦元. miRNA\*生物合成及其功能研究的新发现. *遗传*, 2012, 34(4): 383–388. [DOI]
- [5] Valadkhan S, Gunawardane LS. Role of small nuclear RNAs in eukaryotic gene expression. *Essays Biochemistry*, 2013, 54: 79–90. [DOI]
- [6] Vasudevan S, Steitz JA. AU-rich-element-mediated upregulation of translation by FXR1 and Argonaute 2. *Cell*, 2007, 128(6): 1105–1118. [DOI]
- [7] Kawahara Y, Zinshteyn B, Chendrimada TP, Shiekhattar R, Nishikura K. RNA editing of the microRNA-151 precursor blocks cleavage by the Dicer-TRBP complex. *EMBO Rep*, 2007, 8(8): 763–769. [DOI]
- [8] Fuchs Wightman F, Giono LE, Fededa JP, de la Mata M. Target RNAs strike back on microRNAs. *Front Genet*, 2018, 9: 435. [DOI]
- [9] Zhang WT, Duan N, Zhang Q, Song T, Li Z, Zhang CG, Chen X, Wang KZ. DNA methylation mediated down-regulation of miR-370 regulates cell growth through activation of the wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in human osteosarcoma cells. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(5): 561–573. [DOI]
- [10] Schedl A, Hastie ND. Cross-talk in kidney development. *Curr Opin Genet Dev*, 2000, 10: 543–549. [DOI]
- [11] Aguilar ALG, Piskol R, Beitzinger M, Zhu JY, Kruspe D, Aszodi A, Moser M, Englert C, Meister G. The small RNA expression profile of the developing murine urinary and reproductive systems. *FEBS Lett*, 2010, 584(21): 4426–4434. [DOI]
- [12] Nagalakshmi VK, Lindner V, Wessels A, u J. microRNA-dependent temporal gene expression in the ureteric bud epithelium during mammalian kidney development. *Dev Dyn*, 2015, 244(3): 444–456. [DOI]
- [13] Ambros V. MicroRNAs and developmental timing. *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21(4): 511–517. [DOI]
- [14] Schulman BRM, Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Reciprocal expression of lin-41 and the microRNAs let-7 and mir-125 during mouse embryogenesis. *Dev Dyn*, 2005, 234(4): 1046–1054. [DOI]
- [15] Yermalovich AV, Osborne JK, Sousa P, Han A, Kinney MA, Chen MJ, Robinton DA, Montie H, Pearson DS, Wilson SB, Combes AN, Little MH, Daley GQ. Lin28 and let-7 regulate the timing of cessation of murine nephrogenesis. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 168. [DOI]
- [16] Agrawal R, Tran U, Wessely O. The miR-30 miRNA family regulates *Xenopus* pronephros development and targets the transcription factor Xlim1/Lhx1. *Development*, 2009, 136(23): 3927–3936. [DOI]
- [17] Cerqueira DM, Bodnar AJ, Phua YL, Freer R, Hemker SL, Walensky LD, Hukriede NA, Ho J. Bim gene dosage is critical in modulating nephron progenitor survival in the absence of microRNAs during kidney development. *FASEB J*, 2017, 31(8): 3540–3554. [DOI]
- [18] Sequeira-Lopez MLS, Weatherford ET, Borges GR, Monteagudo MC, Pentz ES, Harfe BD, Carretero O, Sigmund CD, Gomez RA. The microRNA-processing enzyme dicer maintains juxtaglomerular cells. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(3): 460–467. [DOI]
- [19] Ho J, Pandey P, Schatton T, Sims-Lucas S, Khalid M, Frank MH, Hartwig S, Kreidberg JA. The pro-apoptotic



- protein bim is a microRNA target in kidney progenitors. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(6): 1053–1063. [DOI]
- [20] Nagalakshmi VK, Ren Q, Pugh MM, Valerius MT, McMahon AP, Yu J. Dicer regulates the development of nephrogenic and ureteric compartments in the mammalian kidney. *Kidney Int*, 2011, 79(3): 317–330. [DOI]
- [21] Bartram MP, Höhne M, Dafinger C, Völker LA, Albersmeyer M, Heiss J, Göbel H, Brönneke H, Burst V, Liebau MC, Benzing T, Schermer B, Müller RU. Conditional loss of kidney microRNAs results in congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(6): 739–748. [DOI]
- [22] Chu JYS, Sims-Lucas S, Bushnell DS, Bodnar AJ, Kreidberg JA, Ho J. Dicer function is required in the metanephric mesenchyme for early kidney development. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(7): F764–F772. [DOI]
- [23] Marrone AK, Stolz DB, Bastacky SI, Kostka D, Bodnar AJ, Ho J. MicroRNA-17~92 is required for nephrogenesis and renal function. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(7): 1440–1452. [DOI]
- [24] Bartram MP, Dafinger C, Habbig S, Benzing T, Schermer B, Müller RU. Loss of Dgcr8-mediated microRNA expression in the kidney results in hydronephrosis and renal malformation. *BMC Nephrol*, 2015, 16: 55. [DOI]
- [25] Nakagawa N, Xin CY, Roach AM, Naiman N, Shankland SJ, Ligresti G, Ren SY, Szak S, Gomez IG, Duffield JS. Dicer1 activity in the stromal compartment regulates nephron differentiation and vascular patterning during mammalian kidney organogenesis. *Kidney Int*, 2015, 87(6): 1125–1140. [DOI]
- [26] Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, Jaenisch R. WT-1 is required for early kidney development. *Cell*, 1993, 74(4): 679–691. [DOI]
- [27] Rothenpieler UW, Dressler GR. Pax-2 is required for mesenchyme-to-epithelium conversion during kidney development. *Development*, 1993, 119(3): 711–720. [DOI]
- [28] Dressler GR, Patel SR. Epigenetics in kidney development and renal disease. *Transl Res*, 2015, 165(1): 166–176. [DOI]
- [29] Viñas JL, Ventayol M, Brüne B, Jung M, Sola A, Pi F, Mastora C, Hotter G. miRNA let-7e modulates the Wnt pathway and early nephrogenic markers in mouse embryonic stem cell differentiation. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60937. [DOI]
- [30] Xue MM, Zhou YR, Liu XY, Ni DS, Hu YX, Long YS, Ju P, Zhou Q. Proliferation of metanephric mesenchymal cells is inhibited by miR-743a-mediated WT1 suppression *in vitro*. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4315–4320. [DOI]
- [31] Dressler GR. The cellular basis of kidney development. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 509–529. [DOI]
- [32] Espiritu EB, Crunk AE, Bais A, Hochbaum D, Cervino AS, Phua YL, Butterworth MB, Goto T, Ho J, Hukriede NA, Cirio MC. The Lhx1-Ldb1 complex interacts with Furry to regulate microRNA expression during pronephric kidney development. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16029. [DOI]
- [33] Majumdar A, Vainio S, Kispert A, McMahon J, McMahon AP. Wnt11 and Ret/Gdnf pathways cooperate in regulating ureteric branching during metanephric kidney development. *Development*, 2003, 130(14): 3175–3185. [DOI]
- [34] Maheu M, Lopez JP, Crapper L, Davoli MA, Turecki G, Mechawar N. MicroRNA regulation of central glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) signalling in depression. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(2): e511. [DOI]
- [35] Kumar A, Kopra J, Varendi K, Porokukka LL, Panhelainen A, Kuure S, Marshall P, Karalija N, Härma MA, Vilenius C, Lilleväli K, Tekko T, Mijatovic J, Pulkkinen N, Jakobson M, Jakobson M, Ola R, Palm E, Lindahl M, Strömberg I, Vöikar V, Piepponen TP, Saarma M, Andressoo JO. GDNF overexpression from the native locus reveals its role in the nigrostriatal dopaminergic system function. *PLoS Genet*, 2015, 11(12): e1005710. [DOI]
- [36] Li H, Jakobson M, Ola R, Gui YJ, Kumar A, Sipilä P, Sariola H, Kuure S, Andressoo JO. Development of the urogenital system is regulated *via* the 3'UTR of GDNF. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5302. [DOI]
- [37] Davis BN, Hilyard AC, Lagna G, Hata A. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation. *Nature*, 2008, 454(7200): 56–61. [DOI]
- [38] Hoppe B, Pietsch S, Franke M, Engel S, Groth M, Platzer M, Englert C. MiR-21 is required for efficient kidney regeneration in fish. *BMC Dev Biol*, 2015, 15: 43. [DOI]
- [39] Faherty N, Curran SP, O'Donovan H, Martin F, Godson C, Brazil DP, Crean JK. CCN2/CTGF increases expression of miR-302 microRNAs, which target the TGF $\beta$  type II receptor with implications for nephropathic cell phenotypes. *J Cell Sci*, 2012, 125(pt 23): 5621–5629. [DOI]
- [40] Liu TM, Nie F, Yang XG, Wang XY, Yuan Y, Lv ZS, Zhou L, Peng R, Ni DS, Gu YP, Zhou Q, Weng YG. MicroRNA-590 is an EMT-suppressive microRNA involved in the TGF $\beta$  signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7403–7411. [DOI]
- [41] Gong Y, Qin ZX, Zhou BS, Chen H, Shi ZM, Zhang J. MicroRNA-200a inhibits transforming growth factor

- $\beta$ 1-induced proximal tubular epithelial-mesenchymal transition by targeting  $\beta$ -catenin. *Nephron*, 2017, 137(3): 237–249. [DOI]
- [42] Wang JY, Gao YB, Zhang N, Zou DW, Wang P, Zhu ZY, Li JY, Zhou SN, Wang SC, Wang YY, Yang JK. miR-21 overexpression enhances TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition by target smad7 and aggravates renal damage in diabetic nephropathy. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 392(1–2): 163–172. [DOI]
- [43] Choi HI, Park JS, Kim DH, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. PGC-1 $\alpha$  suppresses the activation of TGF- $\beta$ /Smad signaling via targeting TGF $\beta$ RI downregulation by let-7b/c upregulation. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5084. [DOI]
- [44] Long JY, Badal SS, Wang Y, Chang BHI, Rodriguez A, Danesh FR. MicroRNA-22 is a master regulator of bone morphogenetic protein-7/6 homeostasis in the kidney. *J Biol Chem*, 2013, 288(51): 36202–36214. [DOI]
- [45] Yosypiv IV. Renin-angiotensin system in mammalian kidney development. *Pediatr Nephrol*, 2020. [DOI]
- [46] Butterworth MB. Role of microRNAs in aldosterone signaling. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2018, 27(5): 390–394. [DOI]
- [47] Stankovic A, Kolaković A, Živković M, Djurić T, Bundalo M, Končar I, Davidović L, Alavantić D. Angiotensin receptor type 1 polymorphism A1166C is associated with altered AT1R and miR-155 expression in carotid plaque tissue and development of hypoechoic carotid plaques. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 132–139. [DOI]
- [48] Zheng L, Xu CC, Chen WD, Shen WL, Ruan CC, Zhu LM, Zhu DL, Gao PJ. MicroRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression and phenotypic differentiation in vascular adventitial fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400(4): 483–488. [DOI]
- [49] Seto E, Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(4): a018713. [DOI]
- [50] de Groh ED, Swanhart LM, Cosentino CC, Jackson RL, Dai WX, Kitchens CA, Day BW, Smithgall TE, Hukriede NA. Inhibition of histone deacetylase expands the renal progenitor cell population. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(5): 794–802. [DOI]
- [51] Chen SW, Bellew C, Yao X, Stefkova J, Dipp S, Saifudeen Z, Bachvarov D, El-Dahr SS. Histone deacetylase (HDAC) activity is critical for embryonic kidney gene expression, growth, and differentiation. *J Biol Chem*, 2011, 286(37): 32775–32789. [DOI]
- [52] Lin CL, Lee PH, Hsu YC, Lei CC, Ko JY, Chuang PC, Huang YT, Wang SY, Wu SL, Chen YS, Chiang WC, Reiser J, Wang FS. MicroRNA-29a promotion of nephrin acetylation ameliorates hyperglycemia-induced podocyte dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(8): 1698–1709. [DOI]
- [53] Gong YF, Himmerkus N, Plain A, Bleich M, Hou JH. Epigenetic regulation of microRNAs controlling CLDN14 expression as a mechanism for renal calcium handling. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(3): 663–676. [DOI]
- [54] Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EMHF, Giles RH, Knoers NVAM. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(12): 720–731. [DOI]
- [55] Bertram JF, Goldstein SL, Pape L, Schaefer F, Shroff RC, Warady BA. Kidney disease in children: latest advances and remaining challenges. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(3): 182–191. [DOI]
- [56] Avni FE, Lahoche A, Langlois C, Garel C, Hall M, Vivier PH. Renal involvement in children with HNF1 $\beta$  mutation: early sonographic appearances and long-term follow-up. *Eur Radiol*, 2015, 25(5): 1479–1486. [DOI]
- [57] Skinner MA, Safford SD, Reeves JG, Jackson ME, Freerman AJ. Renal aplasia in humans is associated with RET mutations. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(2): 344–351. [DOI]
- [58] Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, Jankauskienė A, Mir S, Montini G, Peco-Antic A, Wühl E, Zurowska AM, Mehls O, Antignac C, Schaefer F, Salomon R. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2864–2870. [DOI]
- [59] Juvet C, Simeoni U, Zyzydzorczyk C, Siddeek B, Armengaud JB, Nardou K, Juvet P, Benahmed M, Cachat F, Chehade H. Effect of early postnatal nutrition on chronic kidney disease and arterial hypertension in adulthood: a narrative review. *J Dev Orig Health Dis*, 2018, 9(6): 598–614. [DOI]
- [60] Brophy P. Maternal determinants of renal mass and function in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2017, 22(2): 67–70. [DOI]
- [61] Dötsch J, Alejandre-Alcazar M, Janoschek R, Nüsken E, Weber LT, Nüsken KD. Perinatal programming of renal function. *Curr Opin Pediatr*, 2016, 28(2): 188–194. [DOI]
- [62] Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol*, 2005, 20(3): 301–322. [DOI]

- [63] Corrêa RRM, Pucci KRM, Rocha LP, Júnior CDP, Helmo FR, Machado JR, Rocha LB, Rodrigues ARA, Glória MA, Guimarães CSO, Câmara NOS, Reis MA. Acute kidney injury and progression of renal failure after fetal programming in the offspring of diabetic rats. *Pediatr Res*, 2014, 77(3): 440–446. [DOI]
- [64] Li B, Zhu YN, Chen HY, Gao H, He HY, Zuo N, Pei LG, Xie W, Chen LB, Ao Y, Wang H. Decreased H3K9ac level of AT2R mediates the developmental origin of glomerulosclerosis induced by prenatal dexamethasone exposure in male offspring rats. *Toxicology*, 2019, 411: 32–42. [DOI]
- [65] Stangenberg S, Nguyen LT, Chen H, Al-Odat I, Killingsworth MC, Gosnell ME, Anwer AG, Goldys EM, Pollock CA, Saad S. Oxidative stress, mitochondrial perturbations and fetal programming of renal disease induced by maternal smoking. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 64: 81–90. [DOI]
- [66] Gray SP, Denton KM, Cullen-McEwen L, Bertram JF, Moritz KM. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(11): 1891–1902. [DOI]
- [67] Goodyer P, Kurpad A, Rekha S, Muthayya S, Dwarkanath P, Iyengar A, Philip B, Mhaskar A, Benjamin A, Maharaj S, Laforte D, Raju C, Phadke K. Effects of maternal vitamin A status on kidney development: a pilot study. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(2): 209–214. [DOI]
- [68] Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2017, 22(2): 58–66. [DOI]
- [69] Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes--a global concern. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(3): 135–149. [DOI]
- [70] Chen HY, Zhu YN, Zhao XQ, He HY, Luo JS, Ao Y, Wang H. Prenatal ethanol exposure increased the susceptibility of adult offspring rats to glomerulosclerosis. *Toxicol Lett*, 2020, 321: 44–53. [DOI]
- [71] Ao Y, Sun ZX, Hu SS, Zuo N, Li B, Yang SL, Xia LP, Wu Y, Wang LL, He Z, Wang H. Low functional programming of renal AT2R mediates the developmental origin of glomerulosclerosis in adult offspring induced by prenatal caffeine exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 287(2): 128–138. [DOI]
- [72] Sun ZX, Hu SS, Zuo N, Yang SL, He Z, Ao Y, Wang H. Prenatal nicotine exposure induced GDNF/c-Ret pathway repression-related fetal renal dysplasia and adult glomerulosclerosis in male offspring. *Toxicology Research*, 2015, 4(4): 1045–1058. [DOI]
- [73] Zhu YN, Chen HY, Zhao XQ, Li B, He HY, Cheng H, Wang H, Ao Y. Decreased H3K9ac level of KLF4 mediates podocyte developmental toxicity induced by prenatal caffeine exposure in male offspring rats. *Toxicol Lett*, 2019, 314: 63–74. [DOI]
- [74] Sheen JM, Yu HR, Tiao MM, Chen CC, Huang LT, Chang HY, Tain YL. Prenatal dexamethasone-induced programmed hypertension and renal programming. *Life Sci*, 2015, 132: 41–48. [DOI]
- [75] Jovanovic I, Zivkovic M, Kostic M, Krstic Z, Djuric T, Kolic I, Alavantic D, Stankovic A. Transcriptome-wide based identification of miRs in congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in children: the significant upregulation of tissue miR-144 expression. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 193. [DOI]
- [76] de Pontual L, Yao E, Callier P, Faivre L, Drouin V, Cariou S, Van Haeringen A, Geneviève D, Goldenberg A, Oufadem M, Manouvrier S, Munnich A, Vidigal JA, Vekemans M, Lyonnet S, Henrion-Caude A, Ventura A, Amiel J. Germline deletion of the miR-17~92 cluster causes skeletal and growth defects in humans. *Nat Genet*, 2011, 43(10): 1026–1030. [DOI]
- [77] Patel V, Williams D, Hajarnis S, Hunter R, Pontoglio M, Somlo S, Igarashi P. miR-17~92 miRNA cluster promotes kidney cyst growth in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(26): 10765–10770. [DOI]
- [78] Lakhia R, Hajarnis S, Williams D, Aboudehen K, Yheskel M, Xing C, Hatley ME, Torres VE, Wallace DP, Patel V. MicroRNA-21 aggravates cyst growth in a model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(8): 2319–2330. [DOI]
- [79] Hönig J, Mižíková I, Nardiello C, Solaligue DES, Daume MJ, Vadász I, Mayer K, Herold S, Günther S, Seeger W, Morty RE. Transmission of microRNA anti-miRs to mouse offspring via the maternal-placental-fetal unit. *RNA*, 2020, 24(6): 865–879. [DOI]
- [80] de Barros Sene L, Mesquita FF, de Moraes LN, Santos DC, Carvalho R, Gontijo JAR, Boer PA. Involvement of renal corpuscle microRNA expression on epithelial-to-mesenchymal transition in maternal low protein diet in adult programmed rats. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71310. [DOI]