

·综述·

组蛋白化学修饰与12/15-脂氧化酶代谢途径在糖尿病肾病发展中的作用

罗婧, 远航

(吉林大学第一医院肾内科, 吉林 长春 130021)

摘要:糖尿病肾病(DKD)是糖尿病患者最常见的微血管并发症之一,也是终末期肾衰竭的主要原因,其发病机制比较复杂。大量实验证实表观遗传学机制包括组蛋白化学修饰与脂质代谢产物12/15脂氧化酶(12/15-LO)参与调控DKD的特征性病理生理过程,本综述将从他们之间的相互作用关系出发,进一步探讨DKD发病机制,为DKD的治疗提供新的研究方向。

关键词:糖尿病肾病;12/15-脂氧化酶;组蛋白化学修饰;代谢记忆;TGF- β

中图分类号:R692.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2023)03-0534-07

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0323

Role of Histone Modifications and 12/15-lipoxygenase Metabolic Pathway in the Development of Diabetic Kidney Disease

LUO Jing, YUAN Hang

(Department of Nephrology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Correspondence to: YUAN Hang; E-mail:hangyuan75@foxmail.com

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD) is one of the most common microvascular complications in patients with diabetes. DKD is also the main cause of end-stage renal failure, with very complex pathogenesis. A large number of experiments have confirmed that epigenetic mechanisms, including histone chemical modifications and lipid metabolites 12/15-lipoxygenase (12/15-LO), are involved in regulating the characteristic pathophysiological process of DKD, based on which, this review further explores the pathogenesis of DKD and provides the new research direction for DKD treatment.

Key words: diabetic kidney disease (DKD); 12/15-lipoxygenase (12/15-LO); histone chemical modifications; metabolic memory; TGF- β

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(3): 534-540]

近年我国糖尿病患者迅速增加,2021年已达1.4亿人^[1],全球约有40%的糖尿病患者并发慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD),CKD成为了威胁我国居民健康问题的重要公共卫生问题^[2]。虽然政府和中国肾脏病协会努力改善了糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)患者的护理及医

学教育,但由于其发病机制尚未十分清楚,传统的基础治疗包括严格控制血压、血糖,改善生活方式等虽然可以改善DKD患者的病情,但在预防DKD进展方面效果十分有限。强化血糖控制对降低DKD发病率有十分重要的意义,但一些糖尿病患者在糖化血红蛋白水平正常化后很长一段时间,仍

收稿日期:2022-11-03

基金项目:吉林省科技发展计划项目(20180101109JC);吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(JJKH20190025KJ)

作者简介:罗婧,硕士生,研究方向:肾病临床研究,E-mail:jingluo0710@163.com;远航,通信作者,主任医师,教授,博士生导师,E-mail:hangyuan75@foxmail.com。

有一定的DKD进展风险,这种高血糖导致的“代谢记忆”是DKD发病率增加的重要因素之一^[3],这表明深入了解潜在的分子机制是必需的。目前已证实代谢紊乱可导致各种肾细胞损害,内皮细胞功能障碍、肾小球肥大以及基底膜增厚、肾小球硬化、足细胞损伤等是高血糖对肾脏产生晚期影响的主要机制^[4]。糖尿病患者大多数可以观察到血脂异常,研究证实糖尿病和肥胖与多不饱和脂肪酸代谢产生的脂质氧化产物水平升高有关,这些脂质氧化产物可以促进氧化应激、炎症、纤维化等,增加的表达可以增强脂质氧化产物水平^[5]。20世纪40年代由Waddington首次提出表观遗传这一概念,表观遗传是在不改变碱基序列的情况下,影响基因的表达和功能,是环境和基因之间相互作用的一种表现,包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA。近些年大量体内外实验证实表观遗传学机制参与调控DKD特征性病理生理过程,如肾小球肥大、肾小管间质纤维化、足细胞凋亡、炎症反应、氧化应激等^[6]。本文将综合当前表观遗传学研究现状,回顾组蛋白化学修饰以及12/15脂氧化酶(12/15-lipoxygenase, 12/15-LO)在DKD的发生以及进展过程中的一系列机制研究,通过对这些研究结果的总结,探讨DKD发病机制中组蛋白修饰与代谢性记忆,与12/15-LO代谢途径以及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的相互作用关系,揭示表观遗传调控机制参与DKD病理损伤与基因表达异常的调控作用。

1 组蛋白修饰在DKD中的关键作用

表观遗传这一概念扩展了生物学中以基因为中心的观点,现已有研究证实染色质组蛋白翻译后修饰(post-translational modifications, PTM)和DNA甲基化在调控DKD发病机制中促纤维化和相关炎症基因中起重要作用^[7]。

染色质结构在决定DNA转录状态中起着关键作用,转录沉默区的异染色质不易被转录,转录活跃区的常染色质更易被转录,然而它们的状态及它们之间的动态变化受表观遗传学机制的调节^[8],各种组蛋白PTM的组合效应通过控制异染色质或常染色质的状态进而促进或抑制转录,主要包括组蛋

白赖氨酸乙酰化(histone lysine acetylation, HKAc)和甲基化(histone lysine methylation, HKMe)。在常染色质中,组蛋白乙酰化位点对细胞生长非常重要,主要导致转录起始和延长,如H3K9Ac、H3K14Ac和H4Kac。而甲基化相对更稳定,并在长期细胞记忆中发挥作用,HKMe与活性或非活性启动子相关,这取决于甲基化赖氨酸,一般来说,H3K9、H3K27和H4K20的三甲基化分别与非活性基因相关,H3K4和H3K36的三甲基化分别与活性转录基因的启动子相关^[9-11]。在糖尿病或肾损伤等疾病状态下,表观基因组的改变会导致与肾脏疾病有关的病理性炎症和纤维化基因以及微小核糖核酸(MicroRNA, miRNA)的表达增加,或抑制保护基因。大量实验证明,H3K4me和H3K4Ac会推动DKD纤维化进程,H3K9me2/3和H3K9/27me3会抑制促纤维化基因和促炎症基因的表达,从而延缓DKD进展^[12-16]。组蛋白去乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)是一个从组蛋白和非组蛋白中去除乙酰基的酶家族,有报道表明,在大鼠肾成纤维细胞中,HDAC抑制剂降低了 α 平滑肌肌动蛋白和纤连蛋白的表达,从而抑制了肾成纤维细胞活化和肾小管细胞凋亡,从而抑制了小鼠肾纤维化进展^[17]。

DKD患者巨噬细胞浸润以及炎症因子表达增加可加重其肾脏病变,核转录因子 κ B(nuclear transcription factor κ B, NF- κ B)是一种多效性转录因子,在调节炎症、免疫、细胞增殖和凋亡等多种生物学功能中起着关键作用。有实验表明,组蛋白PTM可以与NF- κ B等转录因子(transcription factor, TF)协同调节糖尿病条件下单核细胞、血管细胞中的炎症和其他基因,高血糖下的THP1人单核细胞,通过增加共激活因子组蛋白乙酰化转移酶(Histone acetyltransferase, HAT)CBP/p300和NF- κ B来增加炎症基因TNF和PTGS2启动子处的活性组蛋白标记H3Kac和H4Kac^[18-19]。H3K4me1和相应的甲基转移酶SET7参与晚期糖基化终产物受体(advanced glycosylation end product receptor, RAGE)配体刺激的单核细胞和糖尿病小鼠巨噬细胞中的炎症基因表达,并且SET7增强了NF- κ B调节的炎症基因肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和趋化因子2(chemotactic factor, CCL2)的转录激活^[15]。在内皮细胞中,高血糖通过激活SET7以增加H3K4me1并

降低 *H3K9me3*, 从而诱导 *NF-kB p65* 亚单位和炎症基因的持续表达。糖尿病患者通过抑制 *H3K9me3* 组蛋白甲基转移酶 *Suv39h1*, 减少了血管平滑肌细胞炎症基因启动子上 *H3K9me3* 标记的富集^[20]。有实验表明, 内质网应激通过优先诱导 *SET7/9*, 导致单核细胞趋化因子1启动子处 *H3K4me1* 增加, 同样 *SET7* 基因沉默可导致 *H3K4me1* 失活^[21]。血压控制不良也是影响 DKD 进展的关键因素之一, 血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)通过激活肾素-血管紧张素系统使血压升高, 高盐饮食诱导的高血压则与 ACE 启动子处 *H3KAc/me* 的增加以及 *H3K9me2* 的减少相关^[22]。以上关于组蛋白修饰在促纤维化、炎症反应以及血压控制等影响 DKD 发生发展的机制中的作用, 均体现出了表观遗传学机制在研究探索 DKD 发病机制中的重要性。

糖尿病患者大多数并发症都与高血糖有关, 越来越多的证据表明, 高血糖引起的代谢记忆与表观遗传学机制密切相关。在糖尿病控制和并发症试验(diabetes control and complication test, DCCT)和糖尿病干预和并发症流行病学(epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC)研究中, 首次表现出了“代谢记忆”现象^[23], 即使血糖在治疗过程中得到控制, 由于之前未严格控制血糖, 糖尿病并发症仍会持续存在。为了确定表观遗传学与代谢记忆之间的联系, Miao 等^[24]对 DCCT/EDIC 参与者的一部分白细胞进行表观基因组分析, 结果显示病例组中, 与炎症和血管并发症相关的多个基因启动子处 *HAK9Ac* 显著增加, 并且, 单核细胞中 *H3K9Ac* 与糖化血红蛋白水平呈正相关, 体外用高糖处理培养的 THP1 单核细胞可诱导 *TXNIP 39-UTR cg19693031* 的持续低甲基化以及 *TXNIP* 的上调, *TXNIP* 是一种促氧化剂, 与高血糖和胰岛功能障碍以及糖尿病的一些微血管和大血管并发症有关。这些研究共证实了表观遗传学变化是代谢记忆主要驱动力之一这一观点。

综上所述, 表观遗传学机制参与调控 DKD 多个病理生理过程, 其功能失调可能是糖尿病细胞代谢记忆和持续促炎症表型的主要潜在机制。代谢记忆的持续影响是不能有效治疗糖尿病并发症的主要原因之一, 针对表观遗传学机制的研究可能为治疗和预防糖尿病并发症提供新的理论依据。

2 12/15-LO 与 DKD 发生发展

脂质代谢异常可以促进氧化应激、炎症反应、纤维化和肾小球系膜细胞肥大^[25-26]。LO 是含有非血红素铁的氧化还原酶, 可将不饱和脂肪酸转变为有生物活性的代谢产物, 从而影响细胞结构、代谢及信号转导。人 12-LO 和 15-LO 具有高度同源性, 被归类为 12/15-LO, 存在于包括肾脏在内的多种组织和细胞中, 并在糖尿病模型中增加。有研究表明 12/15-LO 与 TGF- β 在 DKD 发病机制中存在一种相互作用关系, 这种相互作用放大了影响 DKD 病情进展的相关基因的表达^[27]。

TGF- β 在调节高血糖对肾脏细胞的影响方面起重要作用, 肾脏中含有丰富的 TGF- β 1, TGF- β 1 是 TGF- β 超家族原型, 具有诱导系膜细胞增生和肥大的作用。高血糖、Ang II、AGE 以及生长因子均可以刺激 TGF- β 1 产生^[28]。TGF- β 通过 PTM 和非 PTM 途径调节与 DKD 发病相关的基因的表达。体内外实验证实, TGF- β 1 诱导 *p21* 表达增加是导致肾小球肥大的重要原因^[29-32]。本课题组研究发现, 在系膜细胞, 高血糖和 TGF- β 1 增加了 *H3K4me1/3* 和 *H3K9ac* 的表达水平, 降低了促纤维化基因启动子处 *H3K9me2/3* 的表达水平^[33], 他们还增加了 *SET7* 和 *HAT(p300)* 的表达和招募, 以增加靶基因启动子处 *H3K4me1*、*H3K9/14Ac* 的表达^[34]。TGF- β 通过组蛋白修饰使得促纤维化基因和促炎症基因相互上调^[35-36], 有研究表明, TGF- β 在诱导组蛋白化学修饰改变的同时也促进了 *p21* 的表达, *H3K4me1* 在 *p21* 表达中起关键作用^[32]。

12/15-LO 通过参与体内多聚不饱和脂肪酸的氧化反应, 引起氧化应激和炎症反应, 并与胰岛素抵抗和 DKD 的发生发展密切相关, 研究证实 12/15-LO 参与 DKD 肾系膜细胞纤维化、肥大和蛋白尿的发生^[37-39]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质过氧化都在 DKD 发病机制中起重要作用, 高血糖、AGE、生长因子和细胞因子均可促进 ROS 的产生, 12/15-LO 也有促进 ROS 产物、脂质过氧化的作用^[40]。研究表明 12/15-LO 参与低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)氧化修饰为致动脉粥样硬化的氧化 LDL 的过程, 并且在动脉粥样硬化、糖尿病、和肥胖中这种作用被放大, 并参与糖尿

病及其并发症的发生发展^[41]。在DKD患者中,细胞周期依赖性激酶抑制剂*p21*过表达抑制了肾小球细胞增殖,进而导致细胞肥大^[42],有研究表明12-LO及其代谢产物12(S)-羟基二十碳四烯酸(12-hydroxyicosatetraenoic acid, 12(S)-HETE)可以增加*p21*和*p27*的蛋白质表达水平并通过转录上调*p21*基因表达^[43-45]。

12(S)-HETE通过CREB和Smad转录因子调节促进系膜细胞中促纤维化基因、促炎症基因、TGF- β 和AT1R的表达,从而增强系膜细胞中TGF- β 的类似作用^[27, 46]。下游调节机制在控制与启动子相关的基因表达中起重要作用,TGF- β 是慢性肾病主要的下游效应因子^[47],12-LO作为TGF- β 1的下游调节因子,与TGF- β 1相互激活,在高血糖条件下共同参与促纤维化基因纤溶酶原激活剂抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、胶原和纤维连接蛋白的高表达,此外,靶向12/15-LO的DKD小鼠TGF- β 1、结缔组织生长因子、I型和IV型胶原以及PAI-1等促纤维化基因表达下调,尿蛋白、肾质量/体质量比下降、肾小球系膜区扩张减轻^[27],肾小球功能及促纤维化基因的表达得到改善,提示12/15-LOsiRNA具有明显的肾脏保护作用,12/15-LO缺乏减弱了系膜细胞中TGF- β 信号,进一步证实了12/15-LO与TGF- β 之间的相互作用。

综上,通过12/15-LO对肾脏系膜细胞和肾小球的直接作用以及与高血糖诱导的TGF- β 的相互作用证明了12/15-LO在DKD进展中的病理作用。

3 12/15-LO与组蛋白化学修饰之间的作用关系

12/15-LO在肾脏高表达,研究表明无论是在体外系膜细胞还是I型和II型糖尿病模型体内,高血糖都可以促进其表达^[48]。环境和生活方式的改变可能是DKD发病率和严重程度增加的重要因素,表观遗传学机制由此显得尤为重要。然而由脂质引发的表观遗传改变机制尚不清楚。本课题组^[41]报道了12/15-LO代谢产物12(S)-HETE可以直接促进参与促纤维化基因表达的组蛋白化学修饰的改变,至少部分通过SET7。此外,小鼠体内12/15-LO缺乏可以改善DKD临床症状,并且可以

抑制糖尿病引起的TGF- β 、促纤维化基因和SET7的表达。这些结果表明12/15-LO及其代谢产物可以通过调节表观遗传机制来参与DKD致病过程。

在系膜细胞中,高血糖和TGF- β 可导致H3K4me、H3K9Ac和SET7的表达水平增加,降低促纤维化启动子处H3K9me的水平,SET7可以调节TGF- β 诱导的促纤维化基因表达和糖尿病巨噬细胞的炎症基因表达^[33, 49-50]。TGF- β 通过激活关键转录因子,如系膜细胞和其他肾脏细胞中的Smad和E-box结合蛋白,调控不同促纤维化和细胞周期基因的表达^[51]。研究证实TGF- β 促进促纤维化基因启动子组蛋白赖氨酸修饰的变化,并参与由高血糖引起的包括与转录激活相关的H3K4me和H3K9Ac,抑制性的H3K9me,以及在系膜细胞促纤维化基因表达启动子中富集的关键组蛋白H3K4甲基转移酶SET7的表达^[52]。研究发现在DKD小鼠模型中,相对于非糖尿病小鼠,注射链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)的糖尿病小鼠SET7水平在肾皮质和肾小球增加,同时TGF- β 、12/15-LO和促纤维化基因也增加^[39],这提示在DKD中,TGF- β 和12/15-LO通路调节SET7时有相互作用。本课题组研究表明,TGF- β 和12/15-LO之间的相互作用放大了涉及与糖尿病肾功能不全相关的肥大和促纤维化基因表达的信号转导级联。糖尿病可以增加促纤维化基因和SET7在肾脏的表达,在12/15-LO基因敲除(12/15-LO Gene knockout, 12/15-LOKO)动物实验中^[53],由TGF- β 引发的促纤维化基因及其启动子处H3K9Ac、H3K4me1明显减弱,并且12/15-LOKO小鼠中,由糖尿病引起的SET7上调和PAI-1蛋白水平得到改善,肾小球扩张、细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)积聚和基底膜增厚、间质纤维化和肾小球硬化、肾小球TGF- β 的表达等DKD关键病理特征均明显减弱。这些结果表明12/15-LO可以参与TGF- β 的关键表观遗传学效应,从而导致系膜细胞促纤维化基因的表达。H3K4me1在促纤维化基因启动子处起关键作用,SET7与NF- κ B协作参与调控系膜细胞中的H3K4me1^[50]。在研究12(S)-HETE对SET7的调节作用时发现,12(S)-HETE可以直接增加SET7蛋白质水平并促进其在促纤维化基因启动子处的核易位和占有率。SET7基因沉默明显抑制了12(S)

-HETE 诱导的促纤维化基因表达,这些数据首次证实了 *SET7* 的表达和激活对哺乳动物脂质代谢产物有直接调控作用,表明了 12/15-LO 激活在引发涉及 DKD 发展的表观遗传学机制中的作用。在内皮细胞,高血糖也能诱导 *SET7* 核易位,因为高血糖和糖尿病可以增加系膜细胞中 12/15-LO 和 12(S)-HETE 的水平,因此 *SET7* 可能通过增加 12/15-LO 及其代谢产物来调控参与 DKD 的病理基因。12(S)-HETE 对 *p21* 基因的转录调控也是通过组蛋白化学修饰实现的^[45], 12(S)-HETE 通过增加 *p21* 启动子和转录区的 *H3K9Ac* 和 *H3K4me3*, 降低了 *p21* 启动子区的 *H3K9me3* 以增加 *p21* 的表达,并且促使组蛋白乙酰转移酶 *p300* 过表达,这与 *p21* 的表达呈正相关,此外,还可以降低 *p21* 基因启动子赖氨酸特异性脱甲基激酶 (lysine specific demethylkinase, LSD1), 增加 *p21* 的转录调控。

综上所述,12/15-LO 可以调节系膜细胞中与促纤维化基因表达及导致细胞肥大有关系的组蛋白修饰,并且 12/15-LO 可以参与 DKD 患者中 TGF- β 的关键表观遗传效应。TGF- β 抗体虽然可以消除高血糖诱导的 ECM 基因表达及其启动子处组蛋白修饰的相应改变,然而,由于 TGF- β 在免疫细胞中的重要作用,靶向 TGF- β 本身可能会有不利影响,

12/15-LO 通路抑制剂则可能通过靶向这些表观遗传机制为 DKD 提供新的治疗可能。

4 小结与展望

DKD 是受遗传和环境因素影响的常见疾病,高血糖和血脂代谢异常是导致其发病与进展的重要病理介质,其发病机制是由代谢和血流动力学因素之间的复杂相互作用驱动的。我们知道即使血糖得到控制,糖尿病患者仍会持续出现炎症和血管并发症,这种“代谢记忆”现象给糖尿病的治疗带来了重大挑战,这也是不能有效治疗 DKD 的主要原因。与传统遗传学不同的是,表观遗传学是环境和基因共同作用的结果,大多是可逆的。本综述总结了表观遗传机制功能失调对高血糖导致的代谢记忆和持续促炎症表型的主要潜在机制以及 12/15-LO 与 TGF- β 对 DKD 病理损伤中的协同作用。12/15-LO 与 TGF- β 均参与调节与 DKD 发病机制相关的表观遗传效应,这说明 12/15-LO 可能是多种参与 DKD 发病机制因素导致表观遗传改变的共同介质,靶向 12/15-LO 可能是逆转参与糖尿病肾功能不全的表观遗传学机制的一种新方法,为 DKD 提供新的治疗机会。

参考文献

- [1] 刘雪丽. 重磅! IDF《全球糖尿病地图(第10版)》完整版正式发布 [N]. 2022.08.13.
Liu XL. Blockbuster news! The full version of IDF Global diabetes Map (10th Edition) was officially released [N]. 2022.08.13.
- [2] Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(11): 1803–1805.
- [3] Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(2): 410–415.
- [4] DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors [J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2021, 17(5): 319–334.
- [5] Shevalye H, Lupachyk S, Watcho P, et al. Prediabetic nephropathy as an early consequence of the high-calorie/high-fat diet: relation to oxidative stress [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(3): 1152–1161.
- [6] Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory [J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2019, 15(6): 327–345.
- [7] Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy—emerging epigenetic mechanisms [J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2014, 10(9): 517–530.
- [8] Reddy MA, Natarajan R. Epigenetics in diabetic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol: JASN*, 2011, 22(12): 2182–2185.
- [9] Hampsey M, Reinberg D. Tails of intrigue: phosphorylation of RNA polymerase II mediates histone methylation [J]. *Cell*, 2003, 113(4): 429–432.

- [10] Gerber M, Shilatifard A. Transcriptional elongation by RNA polymerase II and histone methylation [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(29): 26303-26306.
- [11] Kurdiani SK, Grunstein M. Histone acetylation and deacetylation in yeast [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(4): 276-284.
- [12] Advani A, Huang Q, Thai K, et al. Long-term administration of the histone deacetylase inhibitor vorinostat attenuates renal injury in experimental diabetes through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(5): 2205-2214.
- [13] Komers R, Mar D, Denisenko O, et al. Epigenetic changes in renal genes dysregulated in mouse and rat models of type 1 diabetes [J]. *Laboratory Investigation*, 2013, 93(5): 543-52.
- [14] Miao F, Smith DD, Zhang L, et al. Lymphocytes from patients with type 1 diabetes display a distinct profile of chromatin histone H3 lysine 9 dimethylation: an epigenetic study in diabetes [J]. *Diabetes*, 2008, 57(12): 3189-3198.
- [15] Li Y, Reddy MA, Miao F, et al. Role of the histone H3 lysine 4 methyltransferase, SET7/9, in the regulation of NF- κ B-dependent inflammatory genes. Relevance to diabetes and inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(39): 26771-26781.
- [16] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J]. *Cell*, 2007, 128(4): 693-705.
- [17] Pang M, Kothapally J, Mao H, et al. Inhibition of histone deacetylase activity attenuates renal fibroblast activation and interstitial fibrosis in obstructive nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(4).
- [18] Cordero-herrera I, Chen X, Ramos S, et al. (-)-Epicatechin attenuates high-glucose-induced inflammation by epigenetic modulation in human monocytes [J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56(3): 1369-1373.
- [19] Miao F, Gonzalo IG, Lanting L, et al. In vivo chromatin remodeling events leading to inflammatory gene transcription under diabetic conditions [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(17): 18091-18097.
- [20] Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications and metabolic memory: the 2020 edwin Bierman award lecture [J]. *Diabetes*, 2021, 70(2): 328-337.
- [21] Chen J, Guo Y, Zeng W, et al. ER stress triggers MCP-1 expression through SET7/9-induced histone methylation in the kidneys of db/db mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(8): F916-F925.
- [22] Lee HA, Cho HM, Lee DY, et al. Tissue-specific up-regulation of angiotensin-converting enzyme 1 in spontaneously hypertensive rats through histone code modifications [J]. *Hypertension*, 2012, 59(3): 621-626.
- [23] Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, et al. Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(5): 875-882.
- [24] Miao F, Chen Z, Genuth S, et al. Evaluating the role of epigenetic histone modifications in the metabolic memory of type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2014, 63(5): 1748-1762.
- [25] Ducasa GM, Mitrofanova A, Fornoni A. Crosstalk Between Lipids and Mitochondria in Diabetic Kidney Disease [J]. 2019, 19(12). doi: 10.1007/s11892-019-1263-x.
- [26] Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, et al. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2502-2509.
- [27] Kim YS, Xu ZG, Reddy MA, et al. Novel interactions between TGF- β 1 actions and the 12/15-lipoxygenase pathway in mesangial cells [J]. *J Am Soc Nephrol: JASN*, 2005, 16(2): 352-362.
- [28] Fukami K, Ueda S, Yamagishi SI, et al. AGEs activate mesangial TGF- β -Smad signaling via an angiotensin II type I receptor interaction [J]. *Kidney International*, 2004, 66(6): 2137-2147.
- [29] Monkawa T, Hiromura K, Wolf G, et al. The hypertrophic effect of transforming growth factor- β is reduced in the absence of cyclin-dependent kinase-inhibitors p21 and p27 [J]. *J Am Soc Nephrol: JASN*, 2002, 13(5): 1172-1178.
- [30] Abdel-wahab N, Weston BS, Roberts T, et al. Connective tissue growth factor and regulation of the mesangial cell cycle: role in cellular hypertrophy [J]. *J Am Soc Nephrol: JASN*, 2002, 13(10): 2437-2445.
- [31] Zheng H, Whitman SA, Wu W, et al. Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 3055-3066.
- [32] Guo Q, Li X, Han H, et al. Histone lysine methylation in TGF- β 1 mediated p21 gene expression in rat mesangial cells [J]. *BioMed Res Int*, 2016, 2016: 6927234.
- [33] Sun G, Reddy MA, Yuan H, et al. Epigenetic histone methylation modulates fibrotic gene expression [J]. *J*

- Am Soc Nephrol : JASN, 2010, 21(12): 2069–2080.
- [34] Yuan H, Reddy MA, Sun G, et al. Involvement of p300/CBP and epigenetic histone acetylation in TGF- β 1-mediated gene transcription in mesangial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(5): F601–F613.
- [35] Jia Y, Reddy MA, Das S, et al. Dysregulation of histone H3 lysine 27 trimethylation in transforming growth factor- β 1-induced gene expression in mesangial cells and diabetic kidney [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(34): 12695–12707.
- [36] Chen S, Hoffman BB, Lee JS, et al. Cultured tubule cells from TGF- β 1 null mice exhibit impaired hypertrophy and fibronectin expression in high glucose [J]. *Kidney International*, 2004, 65(4): 1191–1204.
- [37] Dobrian AD, Morris MA, Taylor-fishwick DA, et al. Role of the 12-lipoxygenase pathway in diabetes pathogenesis and complications [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2019, 195: 100–110.
- [38] Xu HZ, Chen YL, Wang WN, et al. 12-lipoxygenase inhibition on microalbuminuria in type-1 and type-2 diabetes is associated with changes of glomerular angiotensin II type 1 receptor related to insulin resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5).
- [39] Yuan H, Lanting L, Xu ZG, et al. Effects of cholesterol-tagged small interfering RNAs targeting 12/15-lipoxygenase on parameters of diabetic nephropathy in a mouse model of type 1 diabetes [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(2): F605–F617.
- [40] Singh NK, Rao GN. Emerging role of 12/15-Lipoxygenase (ALOX15) in human pathologies [J]. *Progress In Lipid Research*, 2019, 73: 28–45.
- [41] Yuan H, Reddy MA, Deshpande S, et al. Epigenetic histone modifications involved in profibrotic gene regulation by 12/15-lipoxygenase and its oxidized lipid products in diabetic nephropathy [J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2016, 24(7): 361–375.
- [42] Coqueret O. New roles for p21 and p27 cell-cycle inhibitors: a function for each cell compartment? [J]. *Trends Cell Biol*, 2003, 13(2): 65–70.
- [43] Deliri H, Meller N, Kadakkal A, et al. Increased 12/15-lipoxygenase enhances cell growth, fibronectin deposition, and neointimal formation in response to carotid injury [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2011, 31(1): 110–116.
- [44] Zhang YY, Wang WN, Su SS, et al. Roles of 12-Lipoxygenase and Its Interaction with Angiotensin II on p21 and p27 Expression in Diabetic Nephropathy [J]. *Nephron*, 2019, 142(1): 61–70.
- [45] Cui YC, Liu N, Ma FZ, et al. Role of histone modification in 12-lipoxygenase-associated p21 gene regulation [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 14(4): 3978–3984.
- [46] Reddy MA, Adler SG, Kim YS, et al. Interaction of MAPK and 12-lipoxygenase pathways in growth and matrix protein expression in mesangial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(5): F985–F994.
- [47] Meng XM, Nikolic-paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis [J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2016, 12(6): 325–338.
- [48] Xu ZG, Yuan H, Lanting L, et al. Products of 12/15-lipoxygenase upregulate the angiotensin II receptor [J]. *J Am Soc Nephrol: JASN*, 2008, 19(3): 559–569.
- [49] Reddy MA, Sumanth P, Lanting L, et al. Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2): 362–373.
- [50] Sasaki K, Doi S, Nakashima A, et al. Inhibition of SET domain-containing lysine methyltransferase 7/9 ameliorates renal fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol: JASN*, 2016, 27(1): 203–215.
- [51] Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): e20190103.
- [52] Aseem SO, Jalan-sakrikar N, Chi C, et al. Epigenomic evaluation of cholangiocyte transforming growth factor- β signaling identifies a selective role for histone 3 lysine 9 acetylation in biliary fibrosis [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 889–905.
- [53] 任咪咪, 高梦寒, 王婧, 等. 12/15-脂氧化酶基因敲除对肥胖相关性肾小球疾病模型小鼠肾组织的保护作用及其机制 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(6): 1337–1346.
- Ren MM, Gao MH, Wang J, et al. Protective effect of 12/15-lipoxygenase gene knockout on kidney tissue of obesity-related glomerulopathy model mice and its mechanism [J]. *J Jilin Univ (Med Edit)*, 2021, 47(6): 1337–1346.