

磷脂酰肌醇 3- 激酶对心脏的调节

王玉强 盛 净[△]

(上海交通大学医学院附属第九人民医院 老年科 上海 200011)

摘要 磷脂酰肌醇 3- 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)是体内很多生理过程中起关键作用的信号分子, PI3K 介导的信号转导通路调节细胞的增生、分化、凋亡等活动。以往研究较多的是 PI3K 与肿瘤发生发展的关系,最近很多研究发现 PI3K 介导的信号转导通路对心脏具有重要的调节功能。本文就近年来关于 PI3K 的结构和功能以及 PI3K 对心脏的调节的研究作一综述。

关键词 PI3K/Akt; 信号通路; 心肌肥大; 心衰

中图分类号 Q55 R54 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)13-2578-03

Regulation of Phosphoinositide 3-kinases on the Heart

WANG Yu-qiang, SHENG Jing[△]

(Department of Geriatrics, Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

ABSTRACT: Phosphoinositide 3-kinases (PI3K) plays an important role in cell responses including cell proliferation, differentiation and apoptosis. In the past, many studies focused on the effects of PI3K on genesis and development of tumor, however, in recent years, many researches have revealed that PI3K signaling pathway has significant effects on cardiac regulation. In this review, the structure and function of PI3K and its roles in cardiac regulation will be summarized.

Key words: PI3K/Akt; Signaling pathway; Myocardial hypertrophy; Heart failure

Chinese Library Classification(CLC): Q55 R54 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)13-2578-03

前言

PI3K 是细胞内重要的信号转导分子,在细胞存活、增殖和分化过程中起重要调节作用。作为受体酪氨酸激酶(RTK)和 G 蛋白偶联受体(GPCR)的主要下游效应器,PI3K 通过生成可活化丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(AKT)及其他下游效应器的磷脂,将来自各种生长因子和细胞因子的信号转导至细胞内信使。PI3K/Akt 和其他一些下游通路在一些心脏疾病中可被激活。

1 PI3K 的结构和功能

1.1 结构及分型

磷脂酰肌醇 3- 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)由具有调节功能的亚单位 p85 和具有催化功能的亚单位 p110 组成^[1]。p85 的氨基端含有 SH3 结构域和能与 SH3 结构域结合的脯氨酸富集区,其羧基端含有 2 个 SH2 结构域及 1 个与 p110 结合的区域。PI3K 的 p110 亚基与蛋白激酶具有同源性,本身既具有 Ser / Thr 激酶的活性,也具有磷脂酰肌醇激酶的活性。根据 PI3K 的 p110 结构特点和底物分子不同可将其分为三大类 I、II、III 型。I 型分为 IA 和 IB 亚类,IA 亚类包括 p110 α 、p110 β 、p110 γ ,能与 p85 形成二聚体,IB 亚类包括 p110 δ ,它并不与 p85 结合,而是与 1 个相对分子质量为 101 $\times 10^3$ 的接头蛋白结合,此接头蛋白可介导 G 蛋白的 β 、 γ 亚基活化 p110^[2]; II 型 PI3K 是含有 C2 结构域的 PI3K; III 型 PI3K 是在哺乳动物

细胞内发现的与酵母的 VPS34 分子结构同源的蛋白。

1.2 主要功能

PI3K 在体内不同的生理过程中起着关键作用,这些生理过程如细胞增殖、分化、凋亡以及肿瘤的发生和发展。PI3K/Akt 和其他一些下游通路在一些心脏疾病中被激活,如心肌缺血、再灌注损伤、糖尿病相关心肌病、阿霉素诱导心肌病、压力负荷诱导高血压症等。IA 和 IB 亚型 PI3K 在心脏疾病的发病机理上有着截然不同的作用。在心脏,IA 和 IB 型 PI3K 都有表达,而且 IA 亚型在心脏生理性肥大过程中起主导作用,IB 亚型则可以控制 G 蛋白偶联受体信号和心肌细胞收缩性^[3]。

2 PI3K 对心脏的调节

2.1 PI3K 与细胞存活

在包括心肌细胞、心脏成纤维细胞、血管平滑肌细胞(VSMC)和内皮细胞在内的许多细胞中,PI3K 的激活能增强细胞存活并且抑制其发生凋亡,这些都是通过 Akt/PKB 实现的。像胰岛素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、促红细胞生成素(EPO)和细胞因子这些生长因子减少凋亡的方式几乎完全是通过 PI3K/Akt 通路实现的;而 G 蛋白偶联受体(GPCR)诱导 PI3K/Akt 激活和保护心脏是为了应对诸如生长素和肾上腺髓质素以及 β_2 -AR 等多种肽类兴奋剂的刺激^[4]。与 Akt/PKB 的生化效应相一致的是, Akt/PKB 在心脏中的过度表达会抑制凋亡,而敲除 Akt2/PKB β 会增强凋亡以应对心肌缺血^[5]。与 Akt/PKB 在细胞存活中起关键作用相同的是, PTEN 活性降低或增强会分别导致凋亡的减少或增加,而 PTEN 表达增加会诱导新生儿心肌细胞凋亡的预期增加。

作者简介:王玉强(1985-)男,硕士研究生,电话 13482052680

E-mail:wangyuqiangabc@163.com

[△]通讯作者:盛净,教授 E-mail:shengjing60@163.com

(收稿日期:2011-01-17 接受日期:2011-02-11)

2.2 PI3K 与心肌肥大

心肌肥大是心肌细胞对多种刺激因素的复杂反应。心肌肥大主要有两种不同的类型:病理性肥大和生理性肥大。不同的刺激原因可以造成不同类型的心肌肥大:持续的压力负荷过重(如高血压)、容量负荷过重(如动静脉分流)以及基因突变(如肥厚型心肌病)可以产生病理性心肌肥大;而长期高强度运动训练可以诱导生理性心肌肥大。

生理性肥大是可逆的,能增强心脏的功能而不进展为扩张型心肌病和心衰,而病理性肥大可以引起分子和结构的改变,对心脏的功能有害^[6]。心脏生理性肥大和病理性肥大所引起的不同变化和不同的信号通路的激活有关,生理性肥大主要由 IGF-1/PI3K 通路介导^[7]。与此相反,病理性肥大主要是在如 Ang

(血管紧张素)、内皮素-1(ET-1)和儿茶酚胺类激素的刺激后由 GPCR 介导。胰岛素和 IGF 是心肌细胞 Akt 强效激活剂。IGF 信号调节胚胎期及出生后器官的正常生长^[8]。IGF-1 或 IGF-1 受体基因敲除小鼠表现出全身性生长发育迟缓。在运动员心肌中发现 IGF-1 高表达,并伴随生理性心肌肥大,表明 IGF 信号通路参与心肌生理性肥大^[9]。但 IGF-1 或 IGF-1 受体基因转基因(TG)小鼠研究结果存在冲突,应用大鼠 α -MHC 启动子 IGF-1TG 小鼠可导致心肌细胞增殖,应用 α -action 启动子 IGF-1TG 小鼠早期可诱导心肌生理性肥大,后期可导致病理性肥大。应用小鼠 α -MHC 启动子 IGF-1 TG 小鼠可表现出心肌生理性肥大,心肌细胞增大、收缩功能增强以及活化 PI3K-Akt-S6K 信号通路。造成上述研究差异的原因可能和 TG 小鼠表达量不同或应用不同的启动子有关。

在新生的心肌细胞中,PI3K 抑制剂能降低基础蛋白质合成效率,并且能够抑制由于胰岛素刺激导致的蛋白质合成增加。用大鼠进行的实验显示,组织活性 PI3K α 在心脏中特异性超表达可引起心脏变大,但这种心脏变大是由于心肌细胞变大而引起的;而显性失活 PI3K α 在心脏中超表达能使心脏变小,心肌细胞也变小,但心肌细胞数目并不发生变化。这些在心脏大小方面的变化与 Akt/PKB p70S6K 的磷酸化和活性的相应变化有关,这也就为 PI3K α 活化后能调节生理性增生和肥大提供了证据。组织活性 PI3K α 和显性失活 PI3K 在心脏中的超表达都不会造成心肌细胞功能紊乱和寿命减少,这表明 PI3K 所调节的是心脏生理性的增生和肥大^[10]。与此相同的是,在应答各种不同的生理性刺激(比如通过增加含磷 Akt/PKB 以及 p70S6K 的水平和活性来增强 IGF-1 作用)时,PI3K α 对于所造成的生理性增生都是必须的。与向心性肥大和离心性肥大不同,通过增强 PI3K α (以及 Akt/PKB)活性造成的心肌肥大,是一种生理性的肥大,其心肌细胞的大小不会发生改变,其具体机制可能与某一独特的基因表达特性有关^[11]。

2.3 PI3K 与心肌收缩力

在基础条件和 β -AR 刺激时,通过腺苷酸环化酶诱导合成和磷酸二酯酶介导降解相互作用这样一种复杂的方式调节心肌细胞内的 cAMP 水平^[12]。蛋白激酶 A(PKA)是心肌细胞内 cAMP 的主要效应器,他能通过使参与兴奋收缩耦联的靶蛋白磷酸化来介导正性变时、变力和松弛效应。缺失 PI3K γ 会增加心肌的基础 cAMP 水平而不会影响毛喉素诱导的最大 cAMP 水平和心肌腺苷酸环化酶的表达。PI3K γ 可能在选定的细胞室

内调节 PDE4,导致心肌细胞亚细胞室的 cAMP 信号转导的改变,这些亚细胞室包括 SR Ca²⁺-ATP 酶(非 RyR2)或者 L 型 Ca²⁺ 通道^[13]。和这些生化变化相一致的是,不论在体内还是在没有发生病理性肥大或间质纤维化的单个心肌细胞内,缺失 PI3K γ 都和收缩和舒张的持续增强有关^[12]。此外,Roberta Ramella 等人研究发现^[14],在心脏中,通过作用于内皮细胞上的特异性受体,TPO 能诱导 PI3K/Akt 依赖的 eNOS 磷酸化和 NO 释放,从而起到对冠脉流量生理性调节作用。

2.4 PI3K 与代谢

PI3K 在心肌代谢和机械传导中起重要作用。RTK 或 GPCR 的激活能促进葡萄糖摄取,这是通过一种 Akt/PI3K 依赖的方式将胰岛素反应性葡萄糖转运体易位到质膜来实现的。有研究表明^[15],SIRT1 以一种胰岛素依赖的方式和 PI3K 的调节亚单位 p85 相互作用,SIRT1 对心肌细胞中胰岛素信号传导通路起正性调节作用,而这是通过 PI3K 这条通路来实现的。PI3K 激活后葡萄糖摄取增强是心肌收缩力增强的结果,这可能会像在骨骼肌里那样由于 Akt/PKB 介导的 GSK3 β 被抑制而增加心脏糖原的合成。Akt/PKB 激活也降低了 α -AMP 活化型蛋白激酶的活性, α -AMP 的活性是心脏能量底物利用的关键决定因素,尤其是在刺激雷帕霉素靶蛋白(mTOR)活动时对胰岛素的反应,而 mTOR 活动能感知氨基酸水平的变化和调节蛋白质合成。是 Akt2/PKBb,而非 Akt1/PKBa 才是胰岛素刺激性葡萄糖摄取和代谢所必须的。虽然 Akt2/PKBb 负性调节脂肪酸的摄取和代谢,但是 PI3K α 的激活足以增加心肌脂肪酸氧化,这是生理性肥大的特征性反应,独立于 Akt/PKB 通路之外。

2.5 PI3K 与机械传导

机械传导和对生物机械压力的反应能力对心脏功能有很大的作用,细胞外基质和细胞内骨架蛋白质通过细胞粘连复合体相互作用,而此复合体正是由 IA 和 IB 型 PI3Ks 所调控。心肌细胞通过启动心肌生长和存活下游信号通路,从而对机械压力的刺激起作用,同时心肌细胞压力感受器的功能失调会导致心肌病和心力衰竭。IA 和 IB 亚型、脂质磷酸酶 PTEN、以及其他一些 PI3K 相关的下游通路(Akt1/PKBa, Akt2/PKBb, Akt3/PKBc, GSK3a/b and mTOR/p70S6K1)在 VSMC 中均有表达。Xiaorong Hu 等人的研究表明^[16],二甲胺四环素能减少大鼠急性缺血引起的室性心律失常,但是给予 LY294002(一种 PI3K 抑制剂)后,这种抗心率失常作用就会消失,因此推测 PI3K/Akt 信号通路参与二甲胺四环素抗心律失常作用。

在内皮细胞和 VSMC 中,PI3K/Akt 和 PTEN 在胞质和胞核内的信号转导中都有作用,如调节血管稳态和血管生成,以及血管平滑肌细胞生长增殖等。PI3K 通过一些因子(VEGF、HGF、血管生成素-1 等)来调节促存活信号。

2.6 PI3K 对衰竭心脏的保护作用

在小鼠扩张型心肌病的模型中,长期游泳训练能延长小鼠存活时间^[17]。患有扩张型心肌病的小鼠由于运动而是寿命延长是由于心脏 PI3K(p110 α)被激活所致,因心脏内 PI3K(p110 α)活性增加和游泳训练有相同的效果。相反,心脏 PI3K(p110 α)活性降低会明显加速心衰的进程,这表明 PI3K(p110 α)对维持心脏的结构和功能起重要作用。

在很多疾病中,PI3K(p110 α)保护心脏可能是通过延缓左

室重塑(如病理性肥大和纤维化)发挥作用。主动脉缩窄是用来诱导小鼠心脏病理性肥大的手术方法^[18],主动脉缩窄能使非转基因小鼠的心脏增大40%,但只能使caPI3K小鼠增加17%使dnPI3K小鼠增加80%。在压力负荷过重一周后,dnPI3K小鼠表现出严重的肺淤血和左室功能障碍,而caPI3K小鼠保持良好的心功能。这些都表明在疾病中PI3K(p110 α)激活能保持心脏功能,而这是通过延缓心脏病理性生长来实现的。

PI3K(p110 α)也能通过抑制凋亡途径来保护衰竭的心脏。体外研究表明,PI3K能通过激活下游效应器Akt来促进心肌细胞存活^[19]。最近,张等^[20]指出长期运动训练能使患有心肌缺血或再灌注损伤的大鼠梗死面积减小和抑制心肌细胞凋亡,再灌注前用PI3K抑制剂治疗会抵消运动训练的效果,此研究为心脏应激中PI3K的抗凋亡效应提供了证据。

3 展望

PI3K/Akt信号传导通路从配体、受体,到胞内信号分子,很多环节都与心肌细胞发生、发展密切相关。全面的、系统地进一步研究PI3K/Akt信号传导通路的分子机制及下游因子的功能和传导通路的调节,对以信号通路作为靶点的心血管疾病防治工作将具有重要的意义,特别是在衰竭的心脏中,由于PI3K(p110 α)激活后能通过延缓左室重塑来保护心脏,因此通过激活PI3K(p110 α)的方法可能成为慢性心衰的新的治疗策略,具有广泛的研究前景和实际应用价值。

参考文献(References)

- [1] Tao w. The mitotic checkpoint in cancer therapy [J]. Cell Cycle, 2005, 4(11): 1495-1499
- [2] Philipp V, carsten Bemd N, et al. Assigning functional domains within the p101 regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase[J]. J Biol Chem, 2005, 280(6): 5121-5127
- [3] Luo J, McMullen JR, Sobkiw CL, et al. Class IA phosphoinositide 3-kinase regulates heart size and physiological cardiac hypertrophy[J]. Molecular Cell Biology, 2005, 25(21): 9491-9502
- [4] Kim KH, Oudit GY, Backx PH. Erythropoietin protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy via a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 324(1): 160-169
- [5] DeBosch B, Sambandam N, Weinheimer C et al. Akt2 regulates cardiac metabolism and cardiomyocyte survival [J]. J Biol Chem, 2006, 281(43): 32841-32851
- [6] McMullen, J. R. Jennings, G. L. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure[J]. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol, 2007, 34(4): 255-262
- [7] McMullen, J. R., Shioi, T., Huang, W. Y. et al. The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase (p110 α) pathway [J]. J. Biol. Chem, 2004, 279(6): 4782-4793

- [8] Muslin AJ, DeBosch B. Role of Akt in cardiac growth and metabolism[J]. Novartis Found Symp, 2006, 274: 118-126
- [9] McMullen JR, Izumo S. Role of the insulin-like growth factor 1 (IGF1) / phosphoinositide-3-kinase (PI3K) pathway mediating physiological cardiac hypertrophy [J]. Novartis Found Symp, 2006, 274: 90-111
- [10] Patrucco E, Notte A, Barberis L, et al. PI3Kgamma modulates the cardiac response to chronic pressure overload by distinct kinase-dependent and -independent effects[J]. Cell, 2004, 118(3): 375-387
- [11] Hamada K, Sasaki T, Koni PA, et al. The PTEN/PI3K pathway governs normal vascular development and tumor angiogenesis [J]. Genes & Development, 2005, 19(17): 2054-2065
- [12] Oudit GY, Kassiri Z. Role of PI3 kinase gamma in excitation contraction coupling and heart disease [J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2007, 7(4): 295-304
- [13] Kerfant BG, Zhao D, Lorenzen-Schmidt I, et al. PI3Kgamma is required for PDE4, not PDE3, activity in subcellular microdomains containing the sarcoplasmic reticular calcium ATPase in cardiomyocytes[J]. Circ Res, 2007, 101(4): 400-408
- [14] Roberta Ramella, Maria Pia Gallo, Tiziana Spatola, et al. A novel role of thrombopoietin as a physiological modulator of coronary flow [J]. Regul Pept, 2011, doi:10.1016/j.regpep.2010.12.008
- [15] Fröjdö, S., Durand, C., Molin, L et al. Phosphoinositide 3-Kinase as a novel functional target for the regulation of the insulin signaling pathway by SIRT1[J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, doi:10.1016/j.mce.2011.01.008
- [16] Xiaorong Hu, Bing Wu, Xin Wang et al. Minocycline attenuates ischemia-induced ventricular arrhythmias in rats [J]. Pharmacol, 2011, doi: 10.1016/j.ejphar.2011.01.001
- [17] McMullen, J. R., Amirahmadi, F., Woodcock, E. A. et al. Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase (p110 α) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy[J]. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2007, 104(2): 612-617
- [18] Tarnavski, O., McMullen, J. R., Schinke, M., et al. Mouse cardiac surgery: comprehensive techniques for the generation of mouse models of human diseases and their application for genomic studies [J]. Physiol. Genomics, 2004, 16(3): 349-360
- [19] Dhanasekaran, A., Gruenloh, S. K., Buonaccorsi, J. N. et al. Multiple antiapoptotic targets of the PI3K/Akt survival pathway are activated by epoxyeicosatrienoic acids to protect cardiomyocytes from hypoxia/anoxia [J]. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol, 2008, 294(2): H724-735
- [20] Zhang, K. R., Liu, H. T., Zhang, H. F. et al. Long-term aerobic exercise protects the heart against ischemia/reperfusion injury via PI3 kinase-dependent and Akt-mediated mechanism [J]. Apoptosis, 2007, 12(9): 1579-1588