

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.19.053

STAT 蛋白在心脏疾病中作用的研究进展*

王 丽^{1,2} 刁玉刚¹ 陈克研¹ 孙莹杰¹ 李 林¹ 张铁铮^{1△}

(1 沈阳军区总医院麻醉科 辽宁 沈阳 110016; 2 大连医科大学研究生院 辽宁 大连 116044)

摘要:细胞信号转导途径 JAK-STAT 通路是细胞因子由细胞膜外向细胞核内传递信号的主要途径,参与了介导细胞生长,增殖分化,炎症反应,细胞凋亡等多种病理生理过程。STAT 蛋白是 JAK-STAT 通路的核心分子,且所有的 STAT 蛋白在心脏中均有表达,改变其分子结构能调节 STAT 蛋白的生物学活性。目前,已有大量文献报道了 STAT1、STAT3 在心脏疾病中的作用,缺血性心脏病、缺血再灌注引起心肌损伤、心肌肥大、心肌梗塞后的心脏衰竭以及缺血预/后处理介导的心脏保护作用等均与 STAT 蛋白密切相关。本文主要就近年来 STAT 蛋白在心脏疾病中作用的研究进展进行了综述。

关键词:STAT; JAK-STAT; 缺血再灌注损伤; 心肌肥大; 心脏疾病

中图分类号:R54 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)19-3794-03

Research Progress of the Role of STAT Proteins in the Heart Disease*

WANG Li^{1,2}, DIAO Yu-gang¹, CHEN Ke-yan¹, SUN Ying-jie¹, LI Lin¹, ZHANG Tie-zheng^{1△}

(1 Department of Anaesthesiology, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang, Liaoning, 110016, China;

2 Graduate School of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116044, China)

ABSTRACT: Cell signal transduction pathway JAK-STAT was a major pathway in the cell by the cytokine outward nucleus transfer signal, which was involved in mediating the cell growth, proliferation and differentiation, inflammation, apoptosis. The STAT proteins were the core elements of JAK-STAT pathway, and all STAT proteins expressed in the heart, changing the molecular structure of proteins was able to adjust the biological activity of STAT. Currently, there were many reports about the roles of STAT1, STAT3 in heart disease, ischemic heart disease, ischemia-reperfusion induced myocardial injury, cardiac hypertrophy, heart failure after myocardial infarction and ischemic pre/post processing mediated cardioprotective effects, etc, were closely related to STAT proteins. This review focuses on the research progress of the role of STAT proteins in the heart disease.

Key words: STAT; JAK-STAT; Ischemia-reperfusion injury; Cardiac hypertrophy; Heart disease

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

Article ID: 1673-6273(2015)19-3794-03

前言

STAT (signal transducers and activators of transcription, STAT)为信号转导和转录激活子,可被 JAK 磷酸化而激活,并与靶基因调控区的 DNA 结合,从而发挥多种生物学功能。在哺乳动物细胞中,该家族包含七个成员,即 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6^[1],所有的 STAT 蛋白在心脏中均有表达。已有文献研究了 STAT1 和 STAT3 在缺血性心脏病中的作用,STAT1 对心脏的作用主要表现在促进心肌细胞凋亡及减少心肌自噬性保护;而 STAT3 的活化则起到心脏保护的作用^[2,3],STAT3 也可以在预处理过程中发挥作用,但延长 STAT3 的活化时间却导致心力衰竭;STAT3 及 STAT5 活化可增加肾素-血管紧张素系统的活性加重缺血性心肌损伤^[4],而激活 gp130-STAT3 对心力衰竭和缺血性心脏病的防治具有重要意义。由此可见,STAT 蛋白在心脏的病生理

理学中均发挥着重要的作用。本文拟就 STAT 蛋白在心脏疾病中作用的研究进展进行综述如下。

1 STAT 蛋白的结构与调控

STAT 蛋白家族的七个成员均具有相似的分子结构,包括一个 N-末端寡聚化结构域,一个卷曲螺旋结构域, DNA 结合结构域,连接器结构域, SH2 结构域和 C-端反式激活结构域。其中, SH2 是 STAT 与细胞因子结合的区域,是序列上最保守和功能上最重要的区段,不同的 SH2 可与不同的细胞因子结合,因此 SH2 决定了 STAT 的特异性^[5]。所有 STAT 蛋白都可以形成同源二聚体或更高级的结构,但 STAT2 仅可以与 STAT1 形成异源二聚体。在被敲除单体 STAT 蛋白基因的小鼠中,只有 STAT3 蛋白的缺失是致命的^[6],这表明 STAT3 起着非常重要的作用。一些细胞外配体如细胞因子,通过与其相应受体结合可激活胞浆内非受体型酪氨酸激酶 (Janus kinase,

* 基金项目:全军“十二五”医学科研项目(BWS12J008)

作者简介:王丽(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:围手术期器官保护, E-mail: 1410204666@qq.com

△通讯作者:张铁铮,电话:024-28897161, E-mail: Tzzhang@hotmail.com

(收稿日期:2014-10-23 接受日期:2014-11-18)

JAK),而活化的 JAKs 又可进一步募集胞浆内相应的信号传导和特定的 STAT 蛋白并使其磷酸化,活化的 STAT 蛋白可相互形成同源或异源二聚体并移向核内与目的基因启动子结合,从而激活目的基因发挥多种生物学效应^[6]。

STAT 蛋白的非特异性抑制剂可以抑制其活化,如由细胞因子激活的 STAT 蛋白可诱导细胞因子信号抑制物(suppressor of cytokine signaling, SOCS) 的表达,SOCS 又以负反馈的形式抑制 STAT 蛋白的活化;活化的 STAT 蛋白抑制剂 PIAS 可与活化的 STAT 二聚体结合并阻止该二聚体与靶基因结合;含有 SH2 结构域的磷酸酶可以使 JAK 和 STAT 蛋白去磷酸化,从而发挥抑制作用^[7]。

2 STAT 蛋白在心脏生理学中的意义

与其他器官相比,心脏维持的生物学功能更大程度地依赖于线粒体呼吸作用产生的高能磷酸化合物。据计算,在犬心脏,基底 ATP 周转速率为 $5 \mu\text{g/g/min}^2$,而在额外作功的情况下,周转速率增加可高达 10 倍^[8],这种机制可通过 ATP 的代谢变化发生改变。虽然线粒体的 Ca^{2+} 在这一机制中起的作用很清楚,但对于 ATP 生成代谢的认识仍然很有限,而 STAT 蛋白家族尤其是 STAT3,可能有助于该机制的发生。在包括心脏在内的几个器官的线粒体中,均有少量 STAT3 蛋白表达^[9],STAT3 主要通过影响线粒体复合物 I 和 II 减少细胞耗氧量^[10]。此外,脱乙酰基酶 SIRT-1 可调节 STAT3 的活性,通过上调 STAT3 磷酸化水平,增加线粒体生物学功能^[11]。其它的 STAT 蛋白对线粒体复合物不存在调节作用,尽管在肿瘤细胞中 STAT1 转录调控着一些代谢(如糖酵解、三羧酸循环以及氧化磷酸化)基因的表达,但这些转录效应历时相对较长,并不能有助于能量消耗增加时 ATP 周转速率的变化^[12]。与 STAT3 不同,有关其他 STAT 蛋白对心脏生理学意义的报道较少,虽然人们已经在心肌线粒体中检测到 STAT1 蛋白,但其是否有助于改变心脏的生物学功能仍然是未知的。

3 STAT 蛋白在心脏疾病中的作用

研究表明,大鼠心脏缺血/再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤后可导致 STAT1 的活化及其转录活性的增加,特别是对细胞凋亡执行者 caspase-1 启动子的转录^[13]。活化的 STAT1 定位在凋亡心肌上,敲除 STAT1 基因可降低 I/R 诱导的细胞死亡。由于 STAT1 的 C-末端不与 DNA 结合,因此不能直接激活靶基因,需促凋亡蛋白 p53 参与激活目的基因,而 p53 可以与 I/R 心肌细胞结合在一起,STAT1 能提高 p53 对凋亡调节蛋白如 Bax 蛋白的转录活性^[14]。研究表明,自由基清除剂 TEMPOL 可通过 IFN- γ 逆转酪氨酸磷酸化从而抑制 STAT1 活化^[15]。同样,另一种抗氧化剂 EGCG 可诱导细胞因子 SOCS1 的表达,并通过负反馈机制抑制 STAT1 活化^[16]。但自由基清除剂并非是最有效的,因为既发挥抗氧化剂和 STAT1 抑制作用的其他黄酮类化合物比那些只具有抗氧化活性的保护剂能更有效的保护心脏^[17]。

STAT1 和 STAT3 对心脏疾病起着相反的作用,STAT1 促进细胞凋亡而 STAT3 则抑制细胞凋亡。特异性敲除 STAT3 基因的小鼠心脏在 I/R 后可出现更大的梗塞性损伤,心肌细胞凋

亡数量增加,且这些小鼠的死亡率也显著升高^[18]。而在 I/R 损伤特别是在心肌细胞坏死的情况下,若心肌细胞中 STAT3 缺失则更容易受到炎症损伤^[19]。STAT3 也是 SAFE(survivor activating factor enhancement,SAFE)途径的重要组成部分,SAFE 途径为一种内在的信号保护通路,由肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)在心脏再灌注期间激活。此外,心脏保护剂也可激活 STAT3,如心肌营养素-1、尿皮质素、阿片样物质、胰岛素、瘦素、促红细胞生成素、白藜芦醇以及褪黑激素。虽然,STAT3 的活化对这些制剂是否存在保护作用尚未知的,但已有研究表明心脏保护剂如尿皮质素的作用至少部分是通过激活 STAT3 实现的,以及促红细胞生成素的保护作用是通过 STAT5 以及 STAT3 的介导^[20]。此外,内源性心脏保护剂金属硫蛋白充当自由基清除剂和生物膜的稳定剂的角色,也被 STAT3 诱导^[21],也可能有助于其保护作用。

IL-6 家族及其受体可增强 STAT3 蛋白导致的心肌肥厚效应。IL-6 家族受体包括一个特定的配体结合亚基和一个共享的非配体结合传感器 gp130, gp130 与 IL-6 家族的配体结合形成二聚化后通过 JAK-STAT 和 ERK1/2 途径传递信号。过度表达 IL-6 和其特异性受体的小鼠可出现 gp130 的过度活化并持续激活 STAT3,由此导致心室肥大^[22]。此外,心脏成纤维细胞 ATII 可以提高 IL-6 家族、白血病抑制因子(LIF)家族和心肌营养素-1(CT-1)的表达,产生心肌肥大的作用。Rosalba 等^[23]的体外研究证实,在培养的心肌细胞中,活化的 STAT3 可介导 LIF 和 CT-1 的表达上调,从而引起心肌肥大效应。

ATI 在肝脏中由 AT 转换酶(ACE)转化为 ATII, ATII 在很大程度上通过 ATII 的 I 型受体发挥作用,可诱导细胞凋亡,促进心肌纤维化。ATII 可诱导 STAT1 和 STAT2 的快速磷酸化及 STAT3 的迟发磷酸化,STAT5a 和 b 也可被 ATII 磷酸化,但其磷酸化的状态仅可持续一小时^[24]。在 I/R 大鼠心脏的远隔非缺血区,STAT1、3、5a、6 及 JAK2 可迅速磷酸化,且 STAT 1、3 和 5a 可保持激活状态长达 7 天^[25]。I/R 激活的这些 STAT 蛋白,特别 STAT3 和 STAT5a,可结合血管紧张素 STAT 的共有序列,通过自分泌方式使 ATII 处于循环的持续激活状态。而肾素-血管紧张素(angiotensin, AT)-醛固酮系统的活化是心肌梗塞后导致心脏衰竭的主要机制之一。

4 STAT 蛋白在心脏缺血预/后处理中的调节作用

目前,通过药物干预、缺血预处理和后处理等方法,可显著降低 I/R 所造成的心脏损伤,已有研究证实 STAT3 在心肌保护中发挥关键作用。Miriam 等^[21]用 STAT3 基因敲除小鼠建立 I/R,并对其实施缺血预处理,结果与对照组相比,未能起到心肌保护作用。Lianne 等^[22]研究证实,正常和肥厚性心肌进行缺血预处理必须需要 STAT3 的活化以及 IL-6/gp130 信号肽的参与,且在 STAT3 缺陷的心脏中,即使 STAT5 和 STAT6 磷酸化水平增加,仍不能产生心脏保护作用^[23]。在对 I/R 实施缺血后处理的研究表明 STAT3 对心肌的保护作用与酪氨酸磷酸化增加有关^[24]。Hong 等^[25]对猪实施缺血后处理,STAT3 分子中 tyr705 磷酸化以及连同线粒体呼吸复合物 I 均有所增加,且激活的 STAT3 可通过 PI3K 活化 RISK (reperfusion injury salvage kinase, RISK)途径产生心肌保护作用。此外,激活 STAT3 的下游

缺血预处理效应包括 RISK 途径的激酶级联反应。STAT3 介导的预处理还与心脏保护剂如 COX-2 和 HO-1 的表达增加相关,且其共同抑制细胞凋亡,既能防止内源性线粒体凋亡途径(MCL-1/BclL),又阻止了外源性死亡受体途径(C-FLIP)的损伤^[26]。

5 结语

综上所述,STAT 家族成员在心脏中均可表达,且在心脏疾病中发挥重要作用。有关 STAT1 和 STAT3 的报道较多,且已证实 STAT1 活化可促进死亡信号转导,而 STAT3 在很大程度上对心脏产生保护作用。但心肌梗死后延长 STAT3 的活化时间,可导致心室肥厚和心脏衰竭。STAT1 和 STAT3 可形成异二聚体,但是否发生在心脏本身,以及异二聚体是如何调控 STAT1 和 STAT3 活化的仍不清楚。而其它成员如 STAT5a 和 STAT6 等虽已被一些研究中证实参与了缺血性心脏疾病的发生,但其的确切作用仍需进一步的探讨。此外,心脏 STAT 蛋白活化是否需要酪氨酸和丝氨酸同事磷酸化也是目前关注的另一焦点问题。尽管有证据表明单独丝氨酸磷酸化足以让死亡信号通过 STAT1 进行转导,但转录因子通常不能单独发挥作用,其活化是通过其它辅激活物和辅阻遏物进行调节的。因此,尽管有充分的证据已说明 STAT 蛋白在缺血性心脏疾病的重要作用,我们仍然需要对这个复杂的系统做进一步的研究。

参考文献(References)

- [1] Santos CI, Costa-Pereira AP. Signal transducers and activators of transcription-from cytokine signalling to cancer biology [J]. *Biochim BiophysActa*, 2011, 1816(1): 38-49
- [2] Yaniv Y, Juhaszova M, Nuss HB, et al. Matching ATP supply and demand in mammalian heart: in vivo, in vitro, and in silico perspectives[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1188(1): 133-142
- [3] Bernier M, Paul RK, Martin-Montalvo A, et al. Negative regulation of STAT3 protein-mediated cellular respiration by SIRT1 protein [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(22): 19270-19279
- [4] Antoine B, Elisabeth B, Guillaume F, et al. JAK/STAT autocontrol of ligand-producing cell number through apoptosis [J]. *Development*, 2013, 140(1): 195-204
- [5] Skyschally A, van Caster P, Boengler K, et al. Ischemic postconditioning in pigs: no causal role for RISK activation [J]. *Circ Res*, 2009, 104(1): 15-18
- [6] Goodman MD, Koch SE, Afzal MR, et al. STAT subtype specificity and ischemic preconditioning in mice: is STAT-3 enough?[J].*Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(2): 522-526
- [7] Heusch G, Musiolik J, Kottenberg E, et al. STAT5 activation and cardioprotectionby remote ischemic preconditioning in humans: short c ommunication[J]. *Circ Res*, 2012, 110(1): 111-115
- [8] Lacerda L, Somers S, Opie LH, et al. Ischaemic postconditioning protects against reperfusion injury via the SAFE pathway [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(2): 201-208
- [9] Deng L, Tramontano A, Smith S, et al. The functional role of the JAK-STAT pathway in post-infarction remodeling [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 57(1): 129-138
- [10] Aamir A, Sanila H, Amro A, et al. Anticancer action of garcinol in vitro and in vivo is in part mediated through inhibition of STAT-3 signaling[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(12): 2450-2456
- [11] Scarabelli TM, Mariotto S, Abdel-Azeim S, et al. Targeting STAT1 by myricetin and delphinidin provides efficient protection of the heart from ischemia/reperfusion-induced injury [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583 (3):531-541
- [12] Aaron N, Johnson, Mayssa H, et al. JAK/Stat signaling regulates heart precursor diversification in Drosophila [J]. *Development*, 2011, 138(21): 4627-4638
- [13] Aloma BR, Tamara Z, Aidee AC, et al. Activated STAT regulates growth and induces competitive interactions independently of Myc, Yorkie, Wingless and ribosome biogenesis [J]. *Development*, 2012, 139(21): 4051-4061
- [14] Tetsuya B, Yoshiyasu I, Takuro K, et al. Analysis of RNA-Seq data reveals involvement of JAK/STAT signalling during leg regeneration in the cricket *Gryllus bimaculatus* [J]. *Development*, 2013, 140(5): 959-964
- [15] Zhipeng W, Shaojun Z, Min S, et al. STAT3 is involved in esophageal carcinogenesis through regulation of Oct-1 [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(3): 678- 688
- [16] Scarabelli TM, Mariotto S, Abdel-Azeim S, et al. Targeting STAT1 by myricetin and delphinidin provides efficient protection of the heart from ischemia/reperfusion-induced injury [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583 (3):531-541
- [17] J ae HL, Tae HK, Seo JO, et al. Signal transducer and activator of transcription-3 (Stat3) plays a critical role in implantation via progesterone receptor in uterus[J]. *FASEB J*, 2013, 27(7): 2553-2563
- [18] Maik E, Ekaterini C, Vida V, et al. STAT3 silencing inhibits glioma single cell infiltration and tumor growth [J]. *Neuro Oncology*, 2013, 15(7): 840-852
- [19] Mulu G, Stephanie G, Leda R, et al. Effects of SRC and STAT3 upon Gap Junctional, Intercellular Communication in Lung Cancer Lines [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(10): 4401-4410
- [20] Camilla P, Mohamed A, Michel P, et al. Somatic mutations activating STAT3 in human inflammatory hepatocellular adenomas [J]. *J Exp Med.*, 2011, 208(7): 1359-1366
- [21] Miriam H, Heike R, Hans U, et al. Interleukin-6 promotes myogenic differentiation of mouse skeletal muscle cells: role of the STAT3 pathway[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304(2): 128 -136
- [22] Lianne L, Aniek B, Albertus TJ, et al. Tight Control of STAT5 Activity Determines Human CD34-Derived Interstitial Dendritic Cell and Langerhans Cell Development [J]. *J. Immunol*, 2011, 186(12): 7016-7024
- [23] Kerstin B, Astrid B, Yvonne H, et al. Abstract 1485: Ischemic Postconditioning's Protection Is Lost In Aged And Stat3-deficient Mice[J]. *Circulation*, 2007, 116(6): 306-307
- [24] Itamar B.Stat5 in breast cancer: potential oncogenic activity coincides with positive prognosis for the disease [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (12): 2320-2325
- [25] Hong Y, Wei L, Russell D, et al. Role of nuclear unphosphorylated STAT3 in angiotensin II type 1 receptor-induced cardiac hypertrophy [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(1): 90-99
- [26] Ha YS and Nancy C. Dynamic trafficking of STAT5 depends on an unconventional nuclear localization signal [J]. *J Cell Sci.*, 2013, 126 (15): 3333-3343
- [27] Hui CC and Nancy C. Live Cell Imaging Reveals Continuous STAT6 Nuclear Trafficking[J]. *J Immunol.*, 2010, 185(1): 64-70