

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002412

Sestrin2在心血管病变中的研究进展

姜志龙,姜悦,张又枝

(湖北科技学院药学院,咸宁 437100)

【摘要】Sestrin2(Sesn2)是一种高度保守的应激诱导蛋白,属于 Sesns 家族,其表达受 DNA 损伤、氧化应激和缺氧等诱导而上调。上调后的 Sesn2 作为抗氧化剂,在多种生理和病理条件下发挥保护作用。本综述阐述了调节因子 p53、核因子 E-2-相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2,Nrf2)和低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1,HIF-1)等会诱导 Sesn2 的表达,而 Sesn2 会调节下游磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)和自噬信号在心脏血管类病变中发挥重要作用。本综述旨在全面了解 Sesn2 在心脏和血管等病变中的保护作用。

【关键词】Sestrin2;心脏;血管;磷酸腺苷活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

【中图分类号】R3

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-09-24

Research progress of Sestrin2 in cardiovascular diseases

Jiang Zhilong, Jiang Yue, Zhang Youzhi

(School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology)

【Abstract】Sestrin2(Sesn2), a member of the Sesns family, is a highly conservative stress-induced protein, which can be up-regulated by DNA damage, oxidative stress and hypoxia. The up-regulated Sesn2 acts as an antioxidant and exerts protection effect under a variety of physiological and pathological conditions. This review has described that the regulatory factor p53, nuclear factor-erythroid 2-related factor 2(Nrf2) and hypoxia inducible factor-1(HIF-1) is able to induce the expression of Sesn2, while Sesn2 can regulate downstream AMP-activated protein kinase(AMPK)/mammalian target of rapamycin(mTOR) and autophagy signals, playing an important role in cardiovascular and metabolic diseases. This review aims to provide a comprehensive understanding of the protective role of Sesn2 in diseases of heart and blood vessels.

【Key words】Sestrin2; heart; blood vessel; AMP-activated protein kinase / mammalian target of rapamycin

心血管疾病是全球尤其是亚洲国家的主要死亡原因。世界卫生组织的统计数据表明,心血管疾病是中国的主要死亡原因,占已知死亡总数的近 45%^[1]。Sestrin 2(Sesn2)是一种新近发现、高度保守的应激诱导蛋白,属于 Sesns 家族,其表达受 DNA 损伤、氧化应激和缺氧等诱导^[2]。这些因素均可影响心血管疾病的发生发展。研究表明,上调后的 Sesn2 可能通过磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路来调节衰老、脂质积聚和胰岛素抵抗等生理和病理的改变^[3-4]。氧化应激和缺氧等在心血管病变中发挥重要作用。因此,本文对 Sesn2 在心血管病变中的研究进展作一综述,期望为相关心血管疾病的研究和治疗提供新思路。

1 Sesn2 的生物学特征及其功能

Sesns 是高度保守的应激诱导蛋白家族,在细胞受到应急刺激时表达量明显增加。Sesns 的发现与肿瘤抑制蛋白 p53 有密切的关系。1994 年, Kley 等研究小组发现一种新的 p53 靶基因,命名为 p53 激活基因 26(p53 activator gene 26, PA26),

作者简介:姜志龙, Email: 1084132709@qq.com,

研究方向:心血管疾病研究。

通信作者:张又枝, Email: yzzhang242@hust.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81603110)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200324.1642.056.html>
(2020-03-26)

PA26 与先前已知的基因没有任何相似性。几年后又鉴定了 PA26 的近亲同源物,称为缺氧诱导基因 95(hypoxia induced gene 95, Hi95)^[2]。由于 PA26、Hi95 和该家族的第三个成员通过计算机分析后发现共同的阅读框架,可组成一个小的基因家族,命名为 Sesns,又因有蛋白质之间的氨基酸序列同源性,故分别命名为 Sesn1、Sesn2 和 Sesn3^[5]。大多数脊椎动物表达这 3 种基因,但无脊椎动物则只表达其中一种。研究表明, Sesn2 会因 DNA 损伤、氧化应激和缺氧而激活,表达上调。最初,发现 Sesn2 的表达受 p53 的调节^[6]。随着研究的深入,其他调节 Sesn2 的因子被发现,包括核因子 E-2-相关因子 2 (nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2)^[2]、低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1)^[7]。活化的 Sesn2 作为抗氧化剂,通过促进过氧化物酶与亚磺酸还原酶来保护细胞免受活性氧(reactive oxygen species, ROS)的影响,并减少 ROS 的产生^[2]。此外, Sesn2 激活下游 AMPK 抑制 mTOR 信号,参与 AMPK/mTOR 信号通路的调节,更有效地消除 ROS 造成的线粒体损伤^[8]。有研究显示,过表达 Sesn2 具有增强自噬、减少内质网应激、改善线粒体功能障碍和减少细胞凋亡等功能^[9]。另外, Sesn2 可通过多种信号传导通路防御各种生理和病理的改变,包括衰老、代谢稳态、脂质积聚和胰岛素抵抗等^[3-4]。

2 Sesn2 在心脏病变中的作用

Sesn2 可调节活性氧 ROS 的产生,在心脏病变中发挥重要作用。最早由 Lee 等报道了 Sesns 在调节心脏功能中的作用。他们的研究表明,果蝇如丢失 dSesn 会导致衰老相关的病理改变,如甘油三酯积聚、线粒体功能障碍、肌肉退化和心脏功能不全。心功能不全表现为心功能减退和心率减慢。用 AMPK 的激活剂 AICAR(acadesine)和 mTOR 复合物 1(mTORC1)抑制剂后,能减缓果蝇中 dSesn 缺乏引发的上述病理改变^[3]。此后,有多项研究探究 Sesns 在心脏病变方面的作用^[10]。

心脏重构中心肌肥大是心力衰竭发展的最重要危险因素之一。氧化应激是影响其病理生理过程的重要因素,研究表明, Sesn2 是内源性抗氧化因子,可以调节心肌肥厚。苯肾上腺素(phenylephrine, PE)刺激心肌细胞肥大后,下调 Sesn2 的表达;过度表达 Sesn2 则通过细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)信号通路保护心肌细胞免受 PE 诱导的肥大改变^[11]。在压力超负荷诱导的心脏重构小鼠模型中, Sesn2 表达明显下调,且 Nrf2 和血红素加氧酶-1 表达也降低,加入五甲基卟啉素后,不仅明显改善心脏重构情况,而且纠正 Sesn2、Nrf2 和血红素加氧酶-1 的异常表达^[12]。

除心脏肥大外, Sesn2 也与心肌缺血损伤有关。Morrison A 等^[13]研究发现,与野生型小鼠比较,当 Sesn2 敲除(Sesn2 KO)小鼠受到缺血和再灌注损伤时,在心脏中发现更高比例的心肌梗死面积,且心脏的收缩功能更差。如肝激酶(liver kinase B1, LKB1)-AMPK 表达下调会进一步增加 Sesn2 KO 小鼠心肌梗死面积。此外, Sesn2 KO 小鼠有更高程度的心肌纤维化和更低的毛细血管密度,进而使敲除后的心脏对辐射诱发的心功能不全更敏感^[14]。有研究表明,衰老中 Sesn2 水平的降低会增加对缺血性损伤的敏感性。青年小鼠、中年小鼠和老年小鼠都结扎左前降支冠脉,造成缺血和再灌注损伤模型,随着年龄的增长,心脏中 Sesn2 的表达逐渐降低;与青年小鼠缺血心脏相比,老年小鼠心脏缺血后 AMPK 激活水平减弱,心肌梗死面积更大。与幼鼠缺血心脏相比,老年鼠和 Sesn2 KO 鼠缺血后 AMPK 激活; Sesn2 KO 鼠更易受到缺血性损伤。相反,如过表达 Sesn2 则明显提高老年鼠和 Sesn2 KO 鼠对心肌缺血的耐受性^[15]。进一步探究表明,衰老中 Sesn2 水平的降低是通过 AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 α , PGC-1 α) 信号增加对缺血性损伤的敏感性^[16]。在多柔比星诱导的心脏毒性模型中, Sesn2 的表达明显降低,而过表达 Sesn2 后,受损线粒体和线粒体功能得到改善。结果表明, Sesn2 通过改善线粒体功能和线粒体自噬来预防多柔比星诱导的心脏毒性,并为多柔比星诱导的心肌病提供了潜在的治疗方法^[17-18]。敲除 Sesn2 通过 AMPK 通路加重脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的心肌细胞凋亡和氧化应激等损伤反应^[19]。上述研究表明, Sesn2 对心肌肥大和心脏缺血损伤有保护作用。

尽管上述研究主要证实了 Sesn2 在动物心脏中的功能,但同一疾病在人类心脏疾病中的作用有什么变化呢?最近,有研究证实缺血性心肌病和扩张型心肌病引起的人类衰竭心脏中, Sesn2 的表达明显上调^[20]。此外,已经证实,永久性心房颤动患者 Sesn2 的表达明显高于窦性心律患者, Sesn2 通过调节 ROS 和 Ca^{2+} 的水平促进起搏 HL-1 细胞的存活^[21]。需要进一步的研究来调查 Sesn2 在人类不同心脏疾病中的不同作用,并研究其调节 Sesn2 的机制。

3 Sesn2 在血管病变中的作用

研究表明,氧化应激与主动脉夹层密切相关。Sesn2 是一种重要的抗氧化因子,研究表明 Sesn2 参与主动脉夹层的病理形成过程。正常个体和主动脉夹层患者主动脉处都能检测到 Sesn2 的表达,但主动脉夹层患者主动脉的巨噬细胞处

Sesn2 表达更高。此外主动脉夹层患者血浆中的 Sesn2 表达也更高,表明 Sesn2 可能是治疗和预防主动脉夹层的新靶点^[22]。

Sesn2 也可作为各种炎症性疾病的重要调节因子。在人脐静脉内皮细胞和单核巨噬细胞(THP-1)中,敲除 Sesn2 后,LPS 促进核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)入核,增加促炎细胞因子的分泌;LPS 也诱导 ROS 产生,内质网应激和细胞毒性随之明显升高。在小鼠尾静脉中注入 Sesn2 的小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)后,其主动脉组织样品中的磷酸化 AMPK 表达降低;LPS 诱导的黏附分子和内质网应激相关信号的表达进一步上调^[23]。在人脐静脉内皮细胞中,ox-LDL 通过 JNK/c-Jun 信号通路诱导 Sestrin2 表达,干扰 Sestrin2 表达能明显促进 ox-LDL 诱导的 HUVEC 凋亡^[24]。进一步研究证实,在巨噬细胞中,过表达 Sesn2 可减少 LPS 诱导的一氧化氮(nitric oxide, NO)和诱导型一氧化氮合酶(inducible NOS, iNOS)的表达;沉默 Sesn2 则上调二者的表达。在小鼠体内该抗炎作用也得到证实,如过表达 Sesn2 则减轻 LPS 诱导的肝损伤^[25]。上述研究表明 Sesn2 可能是治疗主动脉夹层新的靶点;对炎症相关性心血管疾病有保护作用。

4 Sesn2 调控心血管疾病相关的信号通路

Sesn2 可被上游缺氧、内质网和氧化应激诱导表达,也可调节下游的信号通路如 AMPK/mTORC1 信号通路和自噬等。

AMPK 信号通路在肥胖模型小鼠中,敲除 Sesn2 减少 AMPK 表达,降低酶催化活性,并引起葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗与脂肪肝发生,激活 AMPK 则逆转上述作用^[26]。在高脂饮食小鼠中,长期锻炼可通过加强 Sesn2 与 AMPK 蛋白的作用,促进自噬增加胰岛素的敏感性^[27]。敲除 Sesn2 通过 AMPK 依赖的途径诱导内皮功能紊乱,加速 LPS 诱导的心肌纤维化形成^[19,23]。过表达 Sesn2 激活 AMPK 减轻脓毒症诱导的心肌功能紊乱^[28]。

自噬在 Sesn2 敲除的小鼠中,脓毒症损伤巨噬细胞的线粒体自噬,促进炎症小体的表达,也增加小鼠死亡率^[29]。在人脐静脉内皮细胞中,色素上皮衍生因子 PEDF 诱导 p53 和 Sesn2 表达,并抑制 mTOR 触发细胞自噬^[30-31]。上述发现可能有助于进一步了解动脉粥样硬化相关疾病的发生发展。过表达 Sesn2 触发线粒体自噬和增强线粒体功能,改善多柔比星诱导的心肌功能紊乱^[18]。

此外,过量表达 Sesn2 可通过 AMPK/mTORC1 途径逆转高脂抑制的自噬信号^[32]。上述研究表明,Sesn2 可通过 AMPK/mTORC 信号通路或(和)自噬信号通路调节心血管疾病。

5 结 语

Sesn2 是一种分泌型蛋白质,通过 AMPK/mTOR 和自噬通路参与心血管疾病的发生发展。迄今为止,血管性病变方面的研究较少,主要表现在 Sesn2 可抑制促炎相关信号,可能对炎症性疾病如动脉粥样硬化等具有保护作用,这些都需要在以后的研究中进一步证实。而上述研究过程都在转基因动物全敲水平上进行,后续研究中如能使用心脏或血管特异性敲除 Sesn2 的转基因动物模型,将有助于研究在心血管疾病中 Sesn2 调节信号通路的直接关系。而且,在临床上是否会有相同作用还有待进一步研究。此外,Sesn2 对心血管病变的调节作用是通过单一还是多个通路共同作用尚不明确,或者 Sesn2 是否与 Sesn1 和 Sesn3 之间相互调节? 另一方面,如能够设计并筛选出 Sesn2 小分子类似物或其激动剂将有助于以 Sesn2 为靶点治疗心血管疾病。

参 考 文 献

- [1] Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review[J]. Circulation, 2008, 118(25): 2702-2709.
- [2] Budanov AV, Shoshani T, Faerman A, et al. Identification of a novel stress-responsive gene Hi95 involved in regulation of cell viability[J]. Oncogene, 2002, 21(39): 6017-6031.
- [3] Lee JH, Budanov AV, Park EJ, et al. Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies[J]. Science, 2010, 327(5970): 1223-1228.
- [4] Lee JH, Budanov AV, Talukdar S, et al. Maintenance of metabolic homeostasis by Sestrin2 and Sestrin3[J]. Cell metabolism, 2012, 16(3): 311-321.
- [5] Peeters H, Debeer P, Bairoch A, et al. PA26 is a candidate gene for heterotaxia in humans; identification of a novel PA26-related gene family in human and mouse[J]. Hum Genet, 2003, 112(5-6): 573-580.
- [6] Budanov AV, Sablina AA, Feinstein E, et al. Regeneration of peroxiredoxins by p53-regulated sestrins, homologs of bacterial AhpD[J]. Science, 2004, 304(5670): 596-600.
- [7] Shin BY, Jin SH, Cho IJ, et al. Nrf2-ARE pathway regulates induction of Sestrin-2 expression[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(4): 834-841.
- [8] Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and Sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling[J]. Cell, 2008, 134(3): 451-460.

- [9] 王丽雪,祝筱梅,卢中秋,等. 应激诱导蛋白 Sestrin2 研究进展[J]. 生理科学进展,2018,49(2):139-143.
- [10] Liao HH,Ruan JY,Liu HJ,et al. Sestrin family may play important roles in the regulation of cardiac pathophysiology[J]. *Int J Cardiol*, 2016,202:183-184.
- [11] Dong B,Xue R,Sun Y,et al. Sestrin2 attenuates neonatal rat cardiomyocyte hypertrophy induced by phenylephrine via inhibiting ERK1/2[J]. *Mol Cell Biochem*,2017,433(1-2):113-123.
- [12] Du JX,Wu JZ,Li Z,et al. Pentamethylquercetin protects against cardiac remodeling via activation of Sestrin2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2019,512(2):412-420.
- [13] Morrison A,Chen L,Wang J,et al. Sestrin2 promotes LKB1-mediated AMPK activation in the ischemic heart[J]. *FASEB J*,2015,29(2):408-417.
- [14] Zeng YC,Chi F,Xing R,et al. Sestrin2 protects the myocardium against radiation-induced damage[J]. *Radiat Environ Biophys*,2016,55(2):195-202.
- [15] Quan N,Sun W,Wang L,et al. Sestrin2 prevents age-related intolerance to ischemia and reperfusion injury by modulating substrate metabolism[J]. *FASEB J*,2017,31(9):4153-4167.
- [16] Quan N,Wang L,Chen X,et al. Sestrin2 prevents age-related intolerance to post myocardial infarction via AMPK/PGC-1 α pathway[J]. *J Mol Cell Cardiol*,2018,115:170-178.
- [17] Li R,Huang Y,Semple I,et al. Cardioprotective roles of Sestrin 1 and Sestrin2 against doxorubicin cardiotoxicity[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2019,317(1):H39-48.
- [18] Wang P,Wang L,Lu J,et al. Sestrin2 protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy via rescuing mitophagy and improving mitochondrial function[J]. *J Mol Cell Cardiol*,2019,133:125-137.
- [19] Hwang HJ,Kim JW,Chung HS,et al. Erratum to “knockdown of Sestrin2 increases lipopolysaccharide-induced oxidative stress,apoptosis,and fibrotic reactions in H9c2 cells and heart tissues of mice via an AMPK-dependent mechanism”[J]. *Mediators Inflamm*,2019,2019:1905313.
- [20] Wang M,Liu J,Qin J,et al. Increased expression of Sestrin2 in human and experimental heart failure[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2016,9(8):8075-8082.
- [21] Dong Z,Lin C,Liu Y,et al. Upregulation of sestrins protect atriums against oxidative damage and fibrosis in human and experimental atrial fibrillation[J]. *Sci Rep*,2017,7:46307.
- [22] Xiao T,Zhang L,Huang Y,et al. Sestrin2 increases in aortas and plasma from aortic dissection patients and alleviates angiotensin II-induced smooth muscle cell apoptosis via the Nrf2 pathway[J]. *Life Sci*, 2019,218:132-138.
- [23] Hwang HJ,Jung TW,Choi JH,et al. Knockdown of Sestrin2 increases pro-inflammatory reactions and ER stress in the endothelium via an AMPK dependent mechanism[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2017,1863(6):1436-1444.
- [24] 刘 锋,胡红娟,范文静. 干扰 Sestrin2 表达对 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2016,24(4):350-354.
- [25] Yang JH,Kim KM,Kim MG,et al. Role of Sestrin2 in the regulation of proinflammatory signaling in macrophages[J]. *Free Radic Biol Med*,2015,78:156-167.
- [26] Liu X,Niu Y,Yuan H,et al. AMPK binds to Sestrins and mediates the effect of exercise to increase insulin-sensitivity through autophagy[J]. *Metabolism*,2015,64(6):658-665.
- [27] Lenhare L,Crisol BM,Silva VRR,et al. Physical exercise increases Sestrin2 protein levels and induces autophagy in the skeletal muscle of old mice[J]. *Exp Gerontol*,2017,97:17-21.
- [28] Wang Z,Bu L,Yang P,et al. Alleviation of sepsis-induced cardiac dysfunction by overexpression of Sestrin2 is associated with inhibition of p-S6K and activation of the p-AMPK pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2019,20(3):2511-2518.
- [29] Kim MJ,Bae SH,Ryu JC,et al. Sestrin2/Sestrin2 suppresses sepsis by inducing mitophagy and inhibiting NLRP3 activation in macrophages[J]. *Autophagy*,2016,12(8):1272-1291.
- [30] Chen T,Li T,Wang J. p53 mediates PEDF-induced autophagy in human umbilical vein endothelial cells through Sestrin2 signaling[J]. *Mol Med Rep*,2019,20(2):1443-1450.
- [31] Maiuri MC,Malik SA,Morselli E,et al. Stimulation of autophagy by the p53 target gene Sestrin2[J]. *Cell Cycle*,2009,8(10):1571-1576.
- [32] Li H,Liu S,Yuan H,et al. Sestrin2 induces autophagy and attenuates insulin resistance by regulating AMPK signaling in C2C12 myotubes[J]. *Exp Cell Res*,2017,354(1):18-24.

(责任编辑:冉明会)