

cute shortness of breath evaluation (BASEL) study [J]. *Int J Cardio*, 2010, 142(3): 265-272.

- [30] Komiya K, Ishii H, Teramoto S, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein combined with brain natriuretic peptide in acute pulmonary edema: a cross sectional study [J]. *Res*, 2011, 12(2): 83-85.
- [31] Yorgancioglu A, Ozgen AA, Yaman N, et al. Serum and pleural fluid N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide concentrations in the differential diagnosis of pleural effusions [J]. *Tuberkulozve Toraks*, 2011, 59(1): 1-7.
- [32] Oravec RM, Bredemeier M. NT-pro-BNP levels in systemic sclerosis: Association with clinical and laboratory abnormalities [J]. *Clin Bioch*, 2010, 43(9): 745-749.
- [33] 刘兵, 谭鹤龙, 俞春娟, 等. 急性脑血管病患者血浆 N 端脑钠肽前体的检测及意义 [J]. *医学临床研究*, 2010, 27(2): 249-253.
- [34] Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M, et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with a-

cute ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 19(3): 157-164.

- [35] Sviri GE, Soustiel JF, Zaaroor M. Alteration in brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury [J]. *Acta Neurochir*, 2005, 30(3): 316-341.
- [36] DeFilippi C, van Kimmenade RRJ, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease [J]. *Am J Cardio*, 2008, 101(3): 82-88.
- [37] 邢柏, 曾琦, 谭世峰, 等. 血浆脑钠肽水平评价急性胰腺炎患者心功能的临床研究 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(24): 4417-4418.
- [38] Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, et al. NT-pro BNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus [J]. *Euro Heart J*, 2008, 29(18): 2259-2264.

(收稿日期: 2013-06-20 修回日期: 2013-07-21)

· 综 述 ·

Akt 信号转导通路在心血管系统中作用的研究进展*

谢婧雯 综述, 刘晓燕[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院心血管内科/儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室儿科学重庆市重点实验室/重庆市(儿童发育重大疾病诊治与预防)国际科技合作基地 400014)

关键词: Akt; 信号通路; 心血管系统

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.30.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)30-3692-03

Akt 信号转导通路可以介导肿瘤细胞生长、分裂与增殖, 近年来, 随着国内外学者对 Akt 信号转导通路的深入研究, 其在心血管、神经、免疫系统疾病的发生、发展过程中所发挥的重要生物学效应, 也逐渐引起人们的重视。本文就目前 Akt 信号转导通路的构成及其在心血管系统中所起的重要作用作一综述。

1 Akt 蛋白的家族构成

Akt 即细胞内反转录病毒癌基因 v-Akt 的同源物, 是一种蛋白激酶。这种蛋白激酶与蛋白激酶 C (PKC) 和蛋白激酶 A (PKA) 具有相似性, 因此它又被称为蛋白激酶 B (PKB)。目前已知的 Akt 蛋白家族包括 Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) 和 Akt3 (PKB γ), 它们在氨基酸序列上具有高达 80% 的同源性。这 3 种基因在生物体内的分布于多种组织、器官和细胞。Akt1 蛋白在各种组织、器官中均表达, Akt2 蛋白广泛表达于肝、肌肉组织, Akt3 高表达于脑组织。不存在心脏特有的 Akt 蛋白亚型。

2 Akt 蛋白的活化机制

Akt 能使丝氨酸/苏氨酸磷酸化, 其 Thr308 位点磷酸化是活化 Akt 所必须的, 但 Ser473 位点磷酸化能使 Akt 获得最大的活性^[1]。静息细胞中, Akt 大部分位于细胞质, 当其受到缺血缺氧, 胰岛素缺乏等各种刺激时, 其上游的胞内磷脂酰肌醇-

3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 被激活后在质膜上产生第二信使磷脂酰肌醇 3, 4, 5 三磷酸 (phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate, PIP3), PIP3 结合并激活细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白 Akt, 形成一个信号级联复合物^[2], 此时 Akt 发生从细胞质到细胞膜的转位, 导致 Akt 的 Ser473 和 Thr308 位点同时磷酸化而被激活 (P-Akt), 继而在细胞质和细胞核中表达, 发挥其调控作用。另外, 对于 Akt 蛋白的活化, 也有不依赖 PI3K 激活的途径, 有研究表明, 蛋白激酶 CK2 可以激活 Akt 蛋白使其磷酸化, 但这一过程并不依赖 PI3K^[3]。通常情况下将磷酸化 Akt 活性升高并过表达作为衡量 Akt 信号通路激活的标志。

3 Akt 蛋白的下游信号和主要功能

Akt 在细胞膜上被激活, 转位到细胞质中或者细胞核内。活化后的磷酸 Akt 通过下游一系列靶蛋白的磷酸化调控多种细胞活动和生物学效应, 如通过调控 bcl-2 家族、叉头转录因子 (forkhead-related transcription factor, FKHR) 等细胞因子可以抑制凋亡基因的表达和增强抗凋亡基因的表达^[4-6], 从而促进细胞的存活, 通过作用于雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 调控细胞生长^[7], 通过糖原合成酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 调控 cyclin D 聚集及刺激糖原合成, 从而促进细胞增殖^[8-9]。Akt 还能磷酸化和激活

* 基金项目: 重庆市教委科研项目 (kj100323)。作者简介: 谢婧雯 (1987~), 住院医师, 硕士, 主要从事小儿心血管疾病的诊断与治疗。

[△] 通讯作者, E-mail: lxlyxy65@163.com。

内皮细胞 NO 合成酶、caspase9、GSK-3 β ^[10-11], 进而对细胞周期、细胞凋亡和细胞增殖等产生调节作用。

4 Akt 信号通路在心脏中的生物学作用

4.1 Akt 信号通路与心肌细胞肥厚 对转基因小鼠心脏模型的研究发现, Akt 的活化不仅可以诱导心肌细胞的肥大, 还能增强小鼠心肌收缩力^[12]。国外也有研究表明, 短期 Akt 的活化诱导生理性心肌肥厚, 这一途径的持续活化, 将导致心脏功能障碍^[13]。这说明轻度至中度激活 Akt 可以诱导心脏肥大从而保护心肌功能^[14], 但是活化的 Akt 表达水平过高, 并且持续表达, 将导致心肌细胞病理性肥大^[15], 可能会给心肌带来不良损伤。

4.2 Akt 信号通路与心肌细胞凋亡 2000 年, Walsh 及其同事首次揭示 Akt 在心脏系统中的作用, Akt 促进心肌细胞的存活, 抑制心肌细胞凋亡, 并且保护小鼠心脏抑制缺血-再灌注的损伤^[16]。Akt 信号通路对缺血缺氧损伤后的心肌细胞存活起主要的调控作用, 它的激活为细胞提供了抗凋亡信号^[17]。而低氧诱导的心肌细胞凋亡可以因 PI3K/Akt 信号通路激活而有效的被抑制^[18]。既往研究显示, 在缺氧诱导的小鼠心肌细胞体外模型中: Akt 突变型的活性表达可以减少心肌细胞凋亡^[19]。还有研究表明: 当表达一个负性调节成分抑制内源 Akt 活性, 可以加速低氧诱导的心肌细胞功能下降^[20]。

4.3 Akt 信号通路与心肌细胞增殖 尽管目前的国内外研究多集中于 Akt 在心肌细胞存活、心肌细胞肥厚等方面, 但有学者发现在人类和小鼠的胚胎干细胞中: 抑制 Akt 信号通路将会下调心肌细胞的增殖^[21]。国内也有报道: 研究者通过胰岛素刺激和(或)体外高表达来激活 Akt, 结果显示 Akt 明显促进心肌细胞的有丝分裂^[22]。这也提示 Akt 在一定程度上影响心肌细胞增殖。

5 Akt 信号通路与心脏疾病

近年来的众多研究表明, Akt 信号通路与心血管疾病的发生发展息息相关。例如心脏发育的转录调控过程错综复杂, 这就涉及信号通路及一些与心脏发育功能相关的转录调控因子在心脏早期发育过程中的相互作用。其中, Akt1 和 Akt3 基因敲除的小鼠会导致心脏发育缺陷, 这表明 Akt 蛋白在心脏发育过程中起着重要的调控因素^[23]。NO 可能通过磷酸化 Akt 的作用, 导致舒张功能障碍明显减轻, 并且改善心肌肥厚和心肌纤维化^[24]。早期研究显示, 当 Akt 信号通路被胰岛素激活后, 通过磷酸化和激活内皮细胞 NO 合成酶, 阻止急性缺血-再灌注导致的心肌细胞凋亡和保护心脏免受缺血损害^[4, 25]。但是, 近两年也有研究表明: 动物实验中, 胰岛素的表达量增加通过激活 Akt 信号通路, 会加重心脏损害和促进心肌病理性的肥大, 导致心脏功能障碍和加速心脏衰竭^[26]。目前产生这两种矛盾观点的原因尚不清楚, 有待于进一步的研究论证。

综上所述, 尽管 Akt 信号通路对心血管系统作用的研究结果还不尽一致, 有时结果之间存在矛盾, 但是 Akt 信号通路调控心肌细胞存活和凋亡, 介导心肌细胞肥大及对心肌细胞增殖和细胞周期的重要影响却是公认的, 因此, 更深入的研究 Akt 信号通路在心血管系统中的调控和作用机制意义重大。

参考文献:

[1] Persad S, Attwell S, Gray V, et al. Regulation of protein kinase B/Akt-Serine 473 phosphorylation by integrin-linked kinase: critical roles for kinase activity and amino acids arginine 211 and serine 343[J]. *J Biol Chem*, 2001,

276(29):27462-27469.

- [2] Katso R, Okkenhaug K, Ahmadi K, et al. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2001, 17(6):615-675.
- [3] Di Maira G, Salvi M, Arrigoni G, et al. Protein kinase CK2 phosphorylates and up regulates Akt/PKB[J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12(6):668-677.
- [4] Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: Navigating downstream[J]. *Cell*, 2007, 129(7):1261-1274.
- [5] Raphael J, Abedat S, Rivo J, et al. Volatile anesthetic preconditioning attenuates myocardial apoptosis in rabbits after regional ischemia and reperfusion via Akt signaling and modulation of Bcl-2 family proteins[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318(1):186-194.
- [6] Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a forkhead transcription factor[J]. *Cell*, 1999, 96(6):857-868.
- [7] Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(1):9-22.
- [8] Thum T, Hoerber S, Froese S. Age-dependent impairment of endothelial progenitor cells is corrected by growth-hormone-mediated increase of insulin-like growth-factor-1[J]. *Circ Res*, 2007, 100(3):434-443.
- [9] Li M, Chiu JF, Gagne J, et al. Age-related differences in insulin-like growth factor-1 receptor signaling regulates Akt/FOXO3a and ERK/Fos pathways in vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Physiol*, 2008, 217(2):377-387.
- [10] Uchiyama T, Engelman RM, Maulik N, et al. Role of Akt signaling in mitochondrial survival pathway triggered by hypoxic preconditioning [J]. *Circulation*, 2004, 109(24):3042-3049.
- [11] Tong H, Imahashi K, Steenbergen C, et al. Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β during preconditioning through a phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway is cardioprotective[J]. *Circ Res*, 2002, 90(4):377-379.
- [12] Condorelli G, Drusco A, Stassi G, et al. Akt induces enhanced myocardial contractility and cell size in vivo in transgenic mice[J]. *Pro Nati Acad Sci*, 2002, 99(19):12333-12338.
- [13] Shiojima A, Kaori S, Yasuhiro I, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(8):2108-2118.
- [14] Matsui T, Li L, Wu JC, et al. Phenotypic spectrum caused by transgenic overexpression of activated Akt in the heart [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(25):22896-22901.
- [15] Shioi T, McMullen J, Kang P, et al. Akt/protein kinase B promotes organ growth in transgenic mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(8):2799-2809.
- [16] Fujio Y, Nguyen T, Wencker D, et al. Akt promotes survival of cardiomyocytes in vitro and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart[J]. *Circulation*,

2000,101(6):660-667.

- [17] Gao F, Gao E, Yue TL, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion; the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation[J]. *Circulation*, 2002, 105(12):1497-1502.
- [18] Yoon K, Jung EJ, Lee SY. TRAF6-mediated regulation of the PI3 kinase(PI3K)-Akt-GSK3beta cascade is required for TNF-induced cell survival[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 371(1):118-121.
- [19] Matsui T, Li L, Montef DEL, et al. Adenoviral gene transfer of activated phosphatidylinositol 3'-kinase and Akt inhibits apoptosis of hypoxic cardiomyocytes in vitro [J]. *Circulation*, 1999, 100(23):2373-2379.
- [20] Matsui T, Tao J, Monte F, et al. Akt activation preserves cardiac function and prevents injury after transient cardiac ischemia in vivo[J]. *Circulation*, 2001, 104(3):330-335.
- [21] McDevitt TC, Laflamme MA, Murry CE. Proliferation of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells is mediated via the IGF/PI 3-kinase/Akt signaling pathway[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 39(6):865-873.

- [22] 邸菁, 柏树令, 张凌志, 等. 激活的 Akt 对心肌细胞的增殖调控[J]. *解剖学报*, 2011, 42(1):61-64.
- [23] Yang ZZ, Tschopp O, Di-Po N, et al. Dosage-dependent effects of Akt1/protein kinase Balpha (PKBalpha) and Akt3/PKBgamma on thymus, skin, and cardiovascular and nervous system development in mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(23):10407-10418.
- [24] Westermann D, Riad A, Richter U, et al. Enhancement of the endothelial NO synthase attenuates experimental diastolic heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(5):499-509.
- [25] Zhang HF, Fan Q, Qian XX, et al. Role of insulin in the anti-apoptotic effect of glucose-insulin-potassium in rabbits with acute myocardial ischemia and reperfusion[J]. *Apoptosis*, 2004, 9(6):777-783.
- [26] Shimizu I, Minamino T, Toko H, et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(5):1506-1514.

(收稿日期:2013-06-30 修回日期:2013-08-02)

· 综 述 ·

mda-9/Syntenin 在肿瘤转移过程中的作用

谭云综述, 钟东审校

(重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

关键词: mda-9/Syntenin; 肿瘤转移; 分子结构

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.30.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)30-3694-03

含有 PDZ 结构域的蛋白属于支架蛋白,在信号转导级联反应中起承上启下的作用,在细胞分裂、蛋白质运输及降解、基因表达等多种体内重要的生物学过程中发挥关键作用。PDZ 是由最早发现含有此结构域的 post-synaptic density protein-95, drosophila disc large tumor suppressor, zonula occludens-1 3 种蛋白质首字母的缩写而得名,由 80~90 个氨基酸组成,包含两个 α 螺旋和 6 个 β 折叠。黑色素瘤分化相关基因 mda-9/Syntenin 是 PDZ 结构域蛋白家族成员之一,其通过特异性的定位调控体内多种分子事件。本文主要就含 PDZ 结构域的 mda-9/Syntenin 在肿瘤的侵袭、转移过程中的作用及其机制进行综述。

1 mda-9/Syntenin 的克隆及与分布

黑色素瘤分化相关基因 9(mda-9)是首先在人黑色素瘤细胞中作为差异表达基因被克隆出来。采用干扰素 β (IFN- β)和蛋白激酶 C 激动剂 mezerein 联合治疗可重新启动人黑色素瘤细胞的终末分化过程,并伴随着其增殖能力的永久性丧失、黑色素合成增加、细胞表面抗原和表达基因改变以及细胞形态趋于正常黑色素细胞等变化。通过减差杂交技术对正常和终末分化人黑色素瘤细胞的比较,进一步确定了黑色素瘤分化相关基因 9(mda-9)的表达。mda-9 cDNA 全长约 2.1 kb,其开放阅读框架含有 894 bp,编码 298 个氨基酸,预测相对分子量约为

33×10^3 ,具有 PDZ-1 和 PDZ-22 个 PDZ 结构域,这一基因随后被克隆并重新命名为 Syntenin。

2 mda-9/Syntenin 与肿瘤转移的关系及其分子机制

恶性肿瘤细胞具有向远处组织侵袭并形成转移灶的能力。这一过程首先需要肿瘤细胞黏附到多种基质蛋白上,然后通过基质金属蛋白酶(MMP)降解细胞外基质,随后迁移进入周围的间质中。抑制消减杂交技术对非转移性乳腺癌细胞株 MCF-7 和转移性乳腺癌细胞株 MDA-MB-435 进行研究后发现,mda-9/Syntenin 在转移性乳腺癌细胞株中呈过表达。最近的研究发现,MDA-MB-435 细胞系是由 M14 黑色素瘤细胞系衍生的而并非是一种原发的乳腺癌细胞系,提示 mda-9/Syntenin 的表达可能与肿瘤细胞的转移有关^[1]。与原发性或者非转移性肿瘤相比,多种转移性乳腺癌和消化道肿瘤细胞系中均发现 mda-9/Syntenin 的过表达;通过促使非转移性的乳腺癌细胞 MCF-7 以及消化系统肿瘤细胞 Az-521 过表达 mda-9/Syntenin 后发现,细胞伴随着伪足形成增加等形态学改变,肿瘤细胞迁移和侵袭的能力明显增强。mda-9/Syntenin 结构域缺失分析的结果显示,PDZ-2 结构域是该基因促进细胞迁移运动的有效结构域。

对原发性黑色素瘤和转移性黑色素瘤的研究发现,mda-9/Syntenin 的表达随肿瘤转移的进展而上调^[2]。免疫组织化学