

# PiC 基因与人体疾病机制研究

郭金莲<sup>1</sup>,徐炜棉<sup>1</sup>,卢均坤<sup>2</sup>

(1.佳木斯大学,黑龙江 佳木斯 154000;

2.佳木斯大学附属第一医院心内二科,黑龙江 佳木斯 154000)

**摘要:**线粒体功能的改变,直接导致人体多种病变,影响线粒体功能的原因有很多种,其中线粒体磷酸转载体(PiC)作为线粒体内膜的膜蛋白,对线粒体通透性转换孔(MPTP)的开放起到至关重要的作用,因此通过不断的研究与发现,PiC 基因的表达与多种疾病的发生发展有关,现就 PiC 基因与人体疾病机制的研究进展情况予以综述。

**关键词:**PiC;MPTP;线粒体

中图分类号:R542.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.22.008

文章编号:1006-1959(2018)22-0023-03

## Research Progress of PiC Gene and Human Disease Mechanism

GUO Jin-lian<sup>1</sup>,XU Wei-mian<sup>1</sup>,LU Jun-kun<sup>2</sup>

(1.Jiamusi University,Jiamusi 154000, Heilongjiang, China;

2.Department of Cardiology,Subject Two,the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154000,Heilongjiang,China)

**Abstract:**Mitochondria function changes directly lead to a variety of diseases in the human body. There are many factors that affect Mitochondria function. Among them, the Mitochondria Phosphoric acid carrier vector (PiC) is the membrane protein of the Mitochondria intima. It plays a vital role in the opening of the Mitochondria permeability transition pore (MPTP). So through constant research and discovery, PiC gene expression is related to the occurrence and development of various diseases. This paper summarizes the research progress of PiC gene and human disease mechanism.

**Key words:**PiC;MPTP;Mitochondria

线粒体是细胞物质与能量代谢的重要场所,人体多种疾病的发生发展都与线粒体功能的改变密切相关。近年来,随着分子生物技术进展水平的不断提高,线粒体磷酸转载体(PiC)基因表达上调,线粒体通透性转换孔(MPTP)的持续开放与氧化应激水平的关系,是导致呼吸衰竭、心肌病、心力衰竭等人体多种疾病的危险因素。

### 1 PiC 基因与线粒体的关系

PiC 功能首先是在其对 SH-试剂的高度敏感性的基础上确定的<sup>[1]</sup>。PiC 转运蛋白同质纯化是从心脏、肝脏及酵母分离的。研究发现 PiC 是线粒体通透性转换孔的主要成分之一<sup>[2]</sup>,PiC 可能是 MPTP 的组成中钙诱导的孔道构象改变的关键组成部分,Pi 结合到 PiC 具有激活线粒体孔道开放的能力,这说明线粒体 MPTP 被 Pi 激活。研究对比发现 Pi 比砷酸盐更能激活 MPTP 的开放,Pi 更具有结合 Ca 的能力<sup>[3]</sup>,在缺乏 PiC 时 Pi 不能通过线粒体促进 Ca 聚集,即使有少量的 20%~30%PiC 也足够使 MPTP 开放。

由于线粒体需要维持其内部环境的稳态,所以内部膜的离子和底物的流动需要保持能量及物质平衡。在线粒体电子链传递中,由呼吸驱动质子泵排出的质子数量需要通过 F1F0-ATP 酶保持平衡。磷酸盐通过 PiC 运送到线粒体基质中,磷酸盐与 OH<sup>-</sup> 进行交换,磷酸盐的进入和 OH<sup>-</sup> 的流出是沿着 H<sup>+</sup> 梯度进行的,因此没有净电荷(电子)的产生<sup>[4]</sup>。Pi 通过 PiC 转运影响 pH 梯度通过内膜与 H<sup>+</sup> 有效的协同转运,用于基本的氧化磷酸化。

### 2 PiC 基因与 MPTP 的关系

人们早就知道 Ca<sup>2+</sup>和氧化剂诱导下无机磷酸盐对 MPTP 通道敏感,推测 MPTP 拥有 Pi 结合位点。研究发现,MPTP 在缺乏 PiC 基因表达产物时表现为通透功能受限,在 PiC 与 CyP-D、ANT 重新组合后便可重新发挥 MPTP 的通透转运功能,这说明 PiC 才是线粒体 MPTP 的必要组成部分<sup>[5]</sup>。MPTP 的分子机制目前尚不明确,关于 MPTP 孔的组成有两种假设,亲环蛋白 D 和 ADP 作为调节器,CypD 可以增强 MPTP Ca<sup>2+</sup>的敏感性<sup>[6]</sup>,通过基因敲除大鼠的研究发现 PiC 不是 MPTP 孔的必须构成,但具有调节功能。也有研究发现<sup>[7]</sup>MPTP 开放不依赖于线粒体 Ca<sup>2+</sup> 但与线粒体总的 Ca<sup>2+</sup> 负荷有关,Ca-Pi 复合物的累积可能是转换孔激活开关。

作者简介:郭金莲(1992.1-),女,黑龙江绥化人,硕士研究生,研究方向:心肌病与心肌损害的研究

通讯作者:卢均坤(1972.4-),男,黑龙江佳木斯人,博士,主任医师,教授,研究方向:心肌病的研究(姜黄素、苦参碱对心肌细胞损伤的保护作用等)

超过 60% 的线粒体蛋白质包含乙酰化位点, 大部分都参与其中能量代谢<sup>[8]</sup>, 在线粒体上至少有一个抑制蛋白质乙酰化作用点。因此, 乙酰化线粒体蛋白酶可以抑制线粒体代谢和 ATP 合成。在缺血再灌注的心肌细胞中, 高钙水平及过多活性氧诱导线粒体通透性增强, 线粒体内膜 MPTP 开放, 尽管复杂的 MPTP 分子结构还没完全明确, 但在缺少 PiC 的 MPTP 倾向于开放状态。

高水平的 ROS 在 MPTP 开放中起到重要作用<sup>[9]</sup>, MPTP 的开放是多种事件引起的, 包括心肌再灌注损伤在内的各种形式的细胞和组织的损伤, 导致细胞凋亡及坏死。MPTP 在心肌组织中抑制线粒体开放, 可以减轻低氧状态下的细胞死亡<sup>[10]</sup>。Leung AW 等证明<sup>[11]</sup>, PiC 是 MPTP 的必要的组成部分而不是 ANT。此外, 高浓度的钙就能独立引发 PiC。这些数据可以解释为什么在 VDAC 或 ANT 消融时预防 mPTP 的形成是失败的, 而在 CypD 缺陷线粒体, MPTP 诱导需要更高水平的钙, 并不是完全被环孢素 A 治疗所阻断。

### 3 PiC 基因与心脏病发生机制之间的关系

线粒体提供细胞能量的 90%, 是细胞内 ROS 的主要来源, 同时影响细胞凋亡的启动与过程。研究表明, 心肌细胞损伤及凋亡时, PiC 基因表达上调<sup>[12]</sup>, 最近的一项研究发现糖尿病患者心脏线粒体 MPTP 开放显著增加<sup>[13]</sup>, 同时, 体内研究显示在糖尿病心肌梗死后心肌缺血面积增加。有证据显示<sup>[14]</sup> n-乙基马来亚酰胺、辅酶 Q<sub>10</sub> 能抑制 MPTP 开放, 也是 PiC 抑制剂, 通过阻断 Pi 吸收限制 Ca<sup>2+</sup> 对低于该水平摄取, 降低 MPTP 开放阈值, 但很难说 MPTP 抑制是由于降低 Pi 比 Ca<sup>2+</sup> 摄取发挥更大作用。

MPTP 在病理状态下的作用, 以及药物治疗靶点在相关疾病的发生中, 发挥重要生理作用。在心血管领域, 心肌再灌注损伤中 MPTP 是研究的重点, MPTP 是在缺氧时不同途径共同靶点的始动因素。尤其是缺血再灌注后的细胞内环境似乎最适合 MPTP 开放, 特别是因为胞内 Ca<sup>2+</sup> 升高伴随着 ROS 积累。另一方面, MPTP 的开放导致离体内皮细胞和血管平滑肌细胞死亡, 表明 MPTP 在动脉粥样硬化中发挥作用。

氧化磷酸化的缺陷经常引发线粒体能量代谢紊乱, 发生率约 1/7600<sup>[15]</sup>。研究发现<sup>[16]</sup>来自同一家庭的两个患者存在 PiC 缺陷, 分别患有心脏疾病及肌肉疾病, 第一个早期死于肥厚型心肌病心力衰竭, 第二

个早期出现肌张力减退、呼吸窘迫, 最后也发展为肥厚型心肌病, 因心力衰竭死亡。研究发现<sup>[17]</sup>, 糖尿病患者心脏内的 miR-141 过度表达与 PiC 蛋白含量的降低有关, 而在糖尿病纤维间线粒体心脏只有 ATP 合酶活性降低。

### 4 PiC 基因与 Bcl-2 家族蛋白的关系

Bcl-2 是最早发现通过抑制细胞死亡促进肿瘤扩展的原癌基因<sup>[18]</sup>, 不适当的细胞凋亡可以促进癌症和阻碍癌症的治疗。在动物模型中如心肌缺血及脑缺血, 过表达 Bcl-2 抑制凋亡减少梗死面积<sup>[19]</sup>。研究表明<sup>[20]</sup>, Bcl-2 家族蛋白在线粒体上主要通过改变线粒体内膜的通透性及调节 Ca<sup>2+</sup> 浓度, 阻止细胞色素 C 释放, 发挥调节 MPTP 孔道开放的作用。研究表明 Bcl-2 家族成员调控细胞凋亡, 调节线粒体膜的渗透性和通过降低 MPTP 开放的易感性来保护心肌<sup>[21, 22]</sup>。

在一些研究中显示线粒体外膜的通透性提高, 也可能由于急性内膜去极化引发<sup>[23]</sup>, Ca<sup>2+</sup> 超载降低 ATP 酶活性减少能量产生, Ca<sup>2+</sup> 超载可以产生解耦合的过程, 从以往研究看, 线粒体内膜的渗透率迅速增加, 从而溶质和 ATP 的生产停止<sup>[23]</sup>。研究发现 Bcl-2 蛋白家族通过直接与 ATP 酶结合调节线粒体外膜的通透性, 抑制突触的产生和细胞死亡<sup>[24]</sup>, Bcl-2 蛋白家族形成蛋白复合体, 调节 MPTP 和细胞死亡。例如 ANT, 在 Bcl-2 家族的促凋亡前蛋白一系列复杂的路径中, 由氧自由基途径引起细胞死亡<sup>[25]</sup>。

在心肌缺血状态下, 随着 Bcl-2 的消耗和功能抑制, 对 Ca 敏感的 MPTP 在高钙环境下开放增加, 导致心脏损伤, 因此, Bcl-2 含量下降, 在缺血再灌注早期细胞质钙正常化后受 MPTP 开放的影响线粒体受损<sup>[21]</sup>。Bcl-2 家族也有非凋亡的作用, 包括线粒体呼吸和线粒体分裂等<sup>[26]</sup>。抗凋亡蛋白主要分布在线粒体, 与静态相比在线粒体中抗凋亡蛋白和抑制前抗凋亡蛋白, 观察到 Bcl-XL 能改变从线粒体外膜到细胞质中与线粒体相关的 BAX。Bcl-2 蛋白的定位可以通过上游因子进行修饰, 例如在人类胚胎干细胞中, BAX 被限制在高尔基上, 直到接受 DNA 损伤信号才释放, BAX 可以被 Bcl-XL 限制在细胞质中。

### 5 总结

目前有关 MPTP 研究有限, 针对 PiC 基因的研究更是寥寥无几, 而 MPTP 孔道的结构与功能不仅与细胞凋亡有关, 更与人体疾病的发生发展关系密

切,因此对 MPTP 孔道的研究具有重要的科研及临床价值。由此可见,作为线粒体 MPTP 孔道重要组成部分的 PiC 则具有关键性的作用,但基于目前对 PiC 基因及其表达产物了解过少,许多相关问题仍需解决,因此针对 PiC 基因及其表达产物与 Bcl-2 家族蛋白及线粒体 MPTP 孔道之间关系的研究有着重要的研究价值。

#### 参考文献:

- [1]Fonyo A,Bessman SP.Inhibition of inorganic phosphate penetration into liver mitochondria by p -mercuribenzoate[J].Biochemical Medicine,1968,2(2):145-163.
- [2]Leung AWC,Varanyuwatana P,Halestrap AP.The mitochondrial phosphate carrier interacts with cyclophilin D and may play a key role in the permeability transition [J].The Journal of Biological Chemistry,2008,283(39):26312-26323.
- [3]Varanyuwatana P,Halestrap AP.The roles of phosphate and the phosphate carrier in the mitochondrial permeability transition pore[J].Mitochondrion,2012,12(1):120-125.
- [4]Jafri MS,Kumar R.Modeling mitochondrial function and its role in disease[J].Prog Mol Biol Transl Sci,2014(123):103-125.
- [5]Halestrap AP.What is the mitochondrial permeability transition pore[J].J Mol Cell Cardiol,2009,46(6):821-831.
- [6]Leung AW,Halestrap AP.Recent progress in elucidating the molecular mechanism of the mitochondrial permeability transition pore[J].BiochimBiophys Acta,2008(1777):946-952.
- [7]Wei AC,Liu T,O'Rourke B.Dual Effect of Phosphate Transport on Mitochondrial  $Ca^{2+}$  Dynamics [J].J Biol Chem,2015,290(26):16088-16098.
- [8]Baeza J,Smallegan MJ,Denu JM.Mechanisms and dynamics of protein acetylation in mitochondria[J].Trends Biochem,2016(41):231-244.
- [9]Parodirullán RM,Chapadubocq X,Rullán PJ,et al.High Sensitivity of SIRT3 Deficient Hearts to Ischemia - Reperfusion Is Associated with Mitochondrial Abnormalities [J].Frontiers in Pharmacology,2017(8):439.
- [10]Camara AK,Bienengraeber M,Stowe DF.Mitochondrial approaches to protect against cardiac ischemia and reperfusion injury[J].Front Physiol,2011(2):13.
- [11]Leung AW,Varanyuwatana P,Halestrap AP.The mitochondrial phosphate carrier interacts with cyclophilin D and may play a key role in the permeability transition [J].The Journal of biological chemistry,2008(283):26312-26323.
- [12]乔智力,王媛媛,丁兆敏,等.大鼠缺血性心肌损伤中线粒体磷酸转载体的表达情况及姜黄素的保护作用研究[J].临床和实验医学杂志,2016,15(23):2290-2293.
- [13]Sloan RC,Moukdar F,Frasier CR,et al.Mitochondrial permeability transition in the diabetic heart: contributions of thiol redox state and mitochondrial calcium to augmented reperfusion injury[J].J Mol Cell Cardiol,2012(52):1009-1018.
- [14]Cesura AM,Pinard E,Schubeneil R,et al.The voltage - dependent anion channel is the target for a new class of inhibitors of the mitochondrial permeability transition pore [J].J Biol Chem 2003,278(50):49812-49818.
- [15]Skoldal D,Halliday J,Thorburn DR Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children[J].Brain,2003(126):1905-1912.
- [16]Mayr JA,Merkel O,Kohlwein SD,et al.Mitochondrial Phosphate-Carrier Deficiency:A Novel Disorder of Oxidative Phosphorylation[J].Am J Hum Genet,2007,80(3):478-484.
- [17]Baseler WA,Thapa D,Jagannathan R,et al.miR -141 as a regulator of the mitochondrial phosphate carrier (Slc25a3) in the type 1 diabetic heart [J].Am J Physiol Cell Physiol,2012,303(12):C1244-C1251.
- [18]Tsujiimoto Y,Cosman J,Jaffe E,et al.Involvement of the bcl -2 gene in human follicular lymphoma[J].Science,1985,228(4706):1440-1443.
- [19]Chen Z,Chua CC,Ho YS,et al.Overexpression of Bcl -2 attenuates apoptosis and protects against myocardial I/R injury in transgenic mice [J].Am J Physiol Heart Circ Physiol,2001 (280):H2313-H2320.
- [20]Li K,Li Y,Shelton JM,et al.Cytochrome c deficiency causes embryonic lethality and attenuates stress induced apoptosis [J].Cell,2000,10(1):389-399.
- [21]Chen Q,Xu H,Xu A,et al.Inhibition of Bcl -2 sensitizes mitochondrial permeability transition pore (MPTP) opening in ischemia -damaged mitochondria [J].PLoS ONE,2015,10 (3):e0118834.
- [22]Galluzzi L,Blomgren K,Kroemer G.Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury [J].Nat Rev Neurosci,2009(10):481-494.
- [23]Haworth RA,Hunter DR.The  $Ca^{2+}$ -induced membrane transition in mitochondria. II .Nature of the  $Ca^{2+}$  trigger site[J].Arch Biochem Biophys,1979,195(2):460-467.
- [24]Jonas EA,Porter GA,Alavian KN.Bcl -xl in neuroprotection and plasticity[J].Frontiers in physiology,2014(5):355.
- [25]Baines CP,Molkentin JD.Adenine nucleotide translocase -1 induces cardiomyocyte death through upregulation of the pro -apoptotic protein Bax [J].J Mol Cell Cardiol,2009,46 (6):969-977.
- [26]Perciavalle RM,Stewart DP,Koss B,et al.Anti -apoptotic MCL -1 localizes to the mitochondrial matrix and couples mitochondrial fusion to respiration [J].Nature cell biology,2012(14):575-583.

收稿日期:2018-9-5;修回日期:2018-9-25

编辑/雷华