

# MG53 蛋白的研究进展

邓文政<sup>1</sup> 邓平<sup>2</sup> 综述

(1. 南华大学, 湖南 衡阳 421001; 2. 长沙市中心医院心内科, 湖南 长沙 410004)

## Research Progress of MG53

DENG Wenzheng<sup>1</sup>, DENG Ping<sup>2</sup>

(1. *South of China, Hengyang 421001, Hunan, China*; 2. *Department of Cardiology, Changsha Central Hospital, Changsha 410004, Hunan, China*)

文章编号: 1004-3934(2015)05-0626-04

中图分类号: Q51; R541.4

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.027

**摘要:** 近年来发现 mitsugumin 53 (MG53) 蛋白是广泛表达于心肌和骨骼肌 tripartite motif 的家族成员之一。它可以通过与微囊蛋白-3 结合后形成复合物进而与磷酸肌醇 3-激酶的 P85 亚基结合激活再灌注损伤补救酶通路, 借此参与缺血前处理和缺血后处理的心肌保护作用, 减轻心肌缺血再灌注损伤。最新研究发现, MG53 蛋白还可通过与胰岛素受体 1 结合后导致泛素依赖的胰岛素受体表达下降, 最终导致胰岛素抵抗和代谢综合征。现介绍了 MG53 蛋白既有对心肌细胞的修复作用, 与此同时, 又会诱发胰岛素抵抗, 这有望为冠心病和代谢综合征的治疗提供新的靶点。

**关键词:** 冠心病; MG53 蛋白; 缺血前处理; 缺血后处理; 心肌细胞保护; 胰岛素抵抗

**Abstract:** In recent years, researchers have found that mitsugumin 53 (MG53) is a relatively newly identified tripartite motif-containing family muscle-specific E3 ubiquitin ligase, which is expressed in both skeletal muscle and heart. The formation of a functional complex of MG53-CaV3-PI3K can activate the RISK way, thus MG53 plays a crucial role in IPC-mediated cardioprotection and post C-mediated cardioprotection. The new study found MG53 as E3 ligase targets the insulin receptor substrate 1 for degradation, therefore, has influence on insulin resistance and the metabolic syndrome. This paper introduces MG53's repair action on myocardial cells, while at the same time, can induce insulin resistance. This combination is expected to provide a new target for the treatment of coronary heart disease and metabolic syndrome.

**Key words:** coronary heart disease; MG53; ischaemic preconditioning; ischaemic postconditioning; cardioprotection; insulin resistance

Mitsugumin 53 (MG53) 蛋白的相对分子量为 53 000, 是由 477 个氨基酸组成的心肌/骨骼肌特异性的 3 个结构域 tripartite motif 的家族成员之一。经过多年的研究 Weisleder 等<sup>[1]</sup>发现 MG53 蛋白的分子结构具有 3 个结构域, 从 N 端到 C 端依次是锌指结构域、2 个 B-box、1 个卷曲螺旋结构, Zn 也是其中成分之一, 其羧基端含有 1 个 SPRY 结构<sup>[2]</sup>。它特异性表达于骨骼肌及心肌细胞。近年来发现它不仅具有修复骨骼肌的作用, 还能促进心肌细胞修复和调节胰岛素细胞内信号转导的作用<sup>[3]</sup>。因此, MG53 蛋白可能在冠心病及代谢性疾病的病理生理机制中起着重要的作用。

### 1 心肌细胞修复

目前研究认为心肌细胞的修复作用通过两条重要的途径实现: 缺血-再灌注损伤补救激酶 (RISK) 通路和生存激活因子增强 (SAFE) 通路。SAFE 通路是通过肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白介素-6 以及生长因子等配体与细胞膜上相应的受体结合以后, 激活两面神激酶与信号转导子和信号传导及转录激活因子-3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT-3), 进而参与调控心肌保护作用基因的转录, 如 B 细胞淋巴瘤-XL<sup>[4-5]</sup>。起初提出的 RISK 通路仅指蛋白激酶 B (Akt) 和细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2), 其在心肌再灌注时激活并发挥强大

的抗致命性再灌注损伤的保护作用。随着对这一领域研究的不断深入,研究者发现 RISK 通路已与其他促存活激酶如促生存激酶磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)、蛋白激酶 C $\epsilon$ 、p70S6K、蛋白激酶 G 和糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (glycogen synthesis kinase, GSK-3 $\beta$ ) 等紧密联系在一起,并共同组成心脏保护信号通路的核心部分,该通路激活后最终作用于粒体通透性转换孔而发挥强大的心脏保护作用<sup>[6-7]</sup>。

### 1.1 MG53 蛋白与缺血前处理

多年来研究者一直致力于研究如何对抗致命性缺血对心肌造成的损伤。Murry 等<sup>[8]</sup>在 1986 年发现缺血前处理即非致命性心肌缺血 (10 min 的缺血处理后恢复血液灌注 5 min,如此反复 4 次)可对抗随后发生的致命性心肌缺血再灌注损伤。Cao 等<sup>[9]</sup>将敲除 MG53 蛋白基因的小鼠与野生小鼠各分成两组分别为 A1、A2、B1、B2。其中 A1、B1 组进行缺血前处理,而 A2、B2 组不进行缺血前处理。随后将 4 组小鼠均进行 45 min 的缺血处理后再恢复血流灌注。结果显示缺血再灌注后 A1 及 A2 组乳酸脱氢酶 (LDH) 的值出现短暂的增高,而 A1 组因进行缺血再灌注前处理后 LDH 升高的绝对值较 A2 组低。而在缺乏 MG53 蛋白的老鼠组中,无论是否进行缺血前处理,LDH 值均出现持续的增高。这实验表明缺血前处理对心肌细胞具有保护作用,而 MG53 蛋白可能参与缺血前处理对心肌的保护作用。

### 1.2 MG53 蛋白与 RISK 信号和 SAFE 信号转导通路

随后研究者开始探索 MG53 蛋白如何参与缺血前处理的心肌保护作用。Cao 等<sup>[9]</sup>发现过度表达的 MG53 蛋白或进行缺血前处理,均可使几种关键的促生存酶如 Akt<sup>[10-12]</sup>、GSK<sup>[13]</sup> 和 ERK1/2 磷酸化水平显著增高 (高于对照组的 50% ~ 60%)。然而在缺乏 MG53 蛋白的心肌中,缺血前处理却不能增加上述促生存酶的磷酸化水平。这项实验可能证明了 MG53 蛋白参与缺血前处理的心肌保护与 PI3K、Akt、GSK 和 ERK1/2 磷酸化水平有关。随后,Cao 等<sup>[9]</sup>通过实验发现敲除 MG53 蛋白基因的小鼠通过缺血前处理后不能激活促生存酶 PI3K-Akt-GSK3 和 ERK1/2 信号通路。最终证明 MG53 蛋白在 RISK 信号通路上发挥着至关重要的作用,而不参与 SAFE 通路,因为在缺乏 MG53 蛋白表达的小鼠中进行缺血前处理或过度表达 MG53 蛋白并未触发 STAT 的磷酸化。

### 1.3 MG53 蛋白与微囊蛋白-3

微囊蛋白-3 (caveolin-3, CAV3) 是肌肉特异性的细胞膜陷窝蛋白,在骨骼肌、心肌等肌肉组织中有高

浓度表达<sup>[14]</sup>。另外,CAV3 是维持和调节心血管系统的重要信号分子,它的缺陷与相关心脏疾病的发生密切相关<sup>[15]</sup>。既往研究发现,MG53 蛋白通过与 CAV3 相结合来调控骨骼肌细胞的修复<sup>[16]</sup>。那么 MG53 蛋白调节心肌细胞缺血前处理的心肌保护作用是否与之相关呢?通过电子微观显微镜,Cao 等<sup>[9]</sup>发现在免疫荧光剂的作用下,成人心肌细胞内可以存在 MG53 蛋白和 CAV3 结合后存在类似的在骨骼肌细胞内分布的现象。通过免疫沉淀的方法,研究者发现 MG53 蛋白与 CAV3 形成复合物后再与 PI3K 的 P85 亚基结合从而激活 RISK 通路。研究者通过沉默 CAV3 蛋白表达与对照组均进行缺血处理后发现,沉默 CAV3 蛋白表达的细胞组存活数明显低于对照组,进一步证明了 CAV3 与缺血前处理的心肌保护作用相关。

### 1.4 MG53 蛋白与缺血后处理

缺血后处理是指在一个持续时间较长的缺血期后,于再灌注前重复几次实施短时间的血管闭塞和再通,可明显减轻随后长时间再灌注引起的组织损伤。近年来研究者发现,缺血后处理也能同缺血前处理一样具有心肌细胞保护作用<sup>[17]</sup>。相较于缺血前处理,缺血后处理可能更具有临床意义。Zhang 等<sup>[18]</sup>通过体外实验发现缺血再灌注可导致 MG53 蛋白表达下降,而缺血后处理可改善 MG53 蛋白下降的幅度。随后他们通过对比 MG53 蛋白基因沉默型老鼠与野生型小鼠在经历缺血再灌注损伤后再进行缺血后处理发现,MG53 蛋白基因沉默老鼠心肌梗死面积明显大于野生型老鼠。通过上述实验证明了 MG53 蛋白参与缺血后处理的心肌保护。那么它是通过怎样的方式参与其中的呢?MG53 蛋白是否可激活这两条通路呢?一连串的问题等待研究者去探索。Zhang 等<sup>[18]</sup>通过实验发现 MG53 蛋白通过激活促生存酶如 Akt、GSK-3 $\beta$  和 ERK1/2 等的磷酸化,激活 RISK 通路。通过激活 TNF- $\alpha$  和 STAT 激活 SAFE 通路。缺血后处理可通过激活转录因子 STAT3 激活 SAFE 通路,而实验证明 MG53 蛋白表达缺失的心肌细胞并不影响转录因子 STAT3 的表达及缺血后处理诱导的 STAT3 蛋白的磷酸化。最终得出了缺血后处理通过激活 RISK 通路和 SAFE 通路参与缺血再灌注损伤心肌的保护作用,而 MG53 蛋白通过激活 RISK 通路参与缺血后处理的心肌保护作用而不参与 SAFE 通路的激活的结论<sup>[19-20]</sup>。之后 Zhang 等<sup>[18]</sup>得出了与 Cao 等<sup>[9]</sup>相同的结论,MG53 蛋白同样需要与 CAV3 蛋白结合形成复合物后与 PI3K 的 P85 亚基结合进而激活 RISK 通路。综上所述,缺血后处理如同缺血前处理一样,通过 MG53 蛋白与 CAV3 形成复合物后再与 PI3K 的 P85 亚基结合

从而激活 RISK 通路,起到心肌保护作用。

冠心病是指冠状动脉发生粥样硬化引起的管腔狭窄或闭塞导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病。MG53 蛋白可能具有减轻心肌细胞缺血再灌注损伤的作用,其可能为冠心病的治疗提供了新的治疗靶点。其临床应用还需进一步的实验证明。

## 2 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指胰岛素分泌量在正常水平时,刺激外周组织(脂肪、肌肉、肝脏)摄取和利用葡萄糖的生理效应显著减弱的病理生理状态;或组织摄取和利用葡萄糖的生理效应正常进行,需要超常量的胰岛素<sup>[21]</sup>。而近年来 Song 等发布了一系列的研究成果,发现当 MG53 蛋白表达增加时可诱发小鼠骨骼肌细胞的胰岛素抵抗,紧接着可导致代谢综合征的发生,而给予 MG53 蛋白基因沉默的小鼠即使予高蛋白高脂饮食也未能成功诱发胰岛素抵抗<sup>[22-23]</sup>。那么它是如何参与胰岛素的信号转导的呢?

MG53 蛋白与胰岛素信号转导:MG53 蛋白结构中包含一个标准的泛素 E3 连接酶 RING finger 结构域<sup>[22]</sup>。而泛素是一种存在于大多数真核细胞的小蛋白,它的主要功能是标记需分解掉的蛋白质;附有泛素的蛋白质在桶状蛋白酶的作用下会发生降解。胰岛素的信号转导是通过胰岛素激活胰岛素受体 1 和胰岛素受体 2 使之磷酸化,最终激活 PI3K-Akt-GSK-3 $\beta$  传导通路,骨骼肌通过这条通路负反馈调节对葡萄糖的利用<sup>[22,24]</sup>。其中骨骼肌对葡萄糖的利用占全身胰岛素刺激葡萄糖利用的 70%~90%<sup>[25-26]</sup>。Yi 等<sup>[27]</sup>发现 MG53 蛋白表达缺失的小鼠骨骼肌的胰岛素受体 1 水平上升,且当予以高脂高能量饮食时,MG53 蛋白表达缺失的小鼠并未诱发胰岛素抵抗。Song 等<sup>[22]</sup>通过腺病毒基因转导技术将 MG53 蛋白基因转入 C2C12 肌小管细胞之中进行培养。发现 MG53 蛋白可显著降低胰岛素受体 1 的蛋白水平。但不影响他们的 mRNA 水平。综上所述,MG53 蛋白可能作为肌肉特异性的泛素连接酶 E3 作用在胰岛素受体 1 的蛋白水平,导致泛素依赖的胰岛素受体表达下降,从而使胰岛素信号通路受损,导致全身胰岛素抵抗和代谢性疾病的发生和发展。其具体机制仍需进一步研究论证。

MG53 蛋白在未来是否会成为代谢综合征的治疗靶点,仍需通过不断的实验进行探索。

总之,MG53 蛋白可减轻心肌细胞缺血再灌注损伤,具有对心肌细胞的保护作用。而新近研究发现,MG53 蛋白表达上调可诱发胰岛素抵抗最终导致代谢紊乱。MG53 蛋白既有对心肌细胞的修复作用,与此同时又会诱发胰岛素抵抗。二者是否存在一个平衡

点及在治疗心肌细胞损伤的同时不诱发胰岛素抵抗,或是在改善骨骼肌胰岛素抵抗的同时不导致心肌细胞损伤呢? 仍需进一步实验验证。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] Weisleder N, Takizawa N, Lin P, et al. Recombinant MG53 protein modulates therapeutic cell membrane repair in treatment of muscular dystrophy [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(139): 139ra85.
- [2] He B, Tang RH, Weisleder N, et al. Enhancing muscle membrane repair by gene delivery of MG53 ameliorates muscular dystrophy and heart failure in delta-Sarcoglycan-deficient hamsters [J]. *Mol Ther*, 2012, 20(4): 727-735.
- [3] 伊木清. MG53——肌细胞损伤的“分子绷带”[J]. *中国运动医学杂志*, 2012, 12: 1117-1121, 1047.
- [4] Penna C, Perrelli MG, Pagliaro P. Mitochondrial pathways, permeability transition pore, and redox signaling in cardioprotection; therapeutic implications [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18: 556-599.
- [5] Barrère-Lemaire S, Nargeot J, Piot C. Delayed postconditioning; not too late [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2012, 22: 173-179.
- [6] Heusch G. Cardioprotection; chances and challenges of its translation to the clinic [J]. *Lancet*, 2013, 381: 166-175.
- [7] Penna C, Perrelli MG, Pagliaro P. Mitochondrial pathways, permeability transition pore, and redox signaling in cardioprotection; therapeutic implications [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18: 556-599.
- [8] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. *Circulation*, 1986, 74: 1124-1136.
- [9] Cao CM, Zhang Y, Weisleder N, et al. MG53 constitutes a primary determinant of cardiac ischemic preconditioning [J]. *Circulation*, 2010, 121(23): 2565-2574.
- [10] Wu QL, Shen T, Ma H. Sufentanil postconditioning protects the myocardium from ischemia-reperfusion via PI3K/Akt-GSK-3 $\beta$  pathway [J]. *J Surg Res*, 2012, 178(2): 563-570.
- [11] Shiraishi I, Melendez J, Ahn Y, et al. Nuclear targeting of Akt enhances kinase activity and survival of cardiomyocytes [J]. *Circ Res*, 2004, 94: 884-891.
- [12] Howes AL, Arthur JF, Zhang T, et al. Akt-mediated cardiomyocyte survival pathways are compromised by G $\alpha_q$ -induced phosphoinositide 4,5-bisphosphate depletion [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 40343-40351.
- [13] Tong H, Imahashi K, Steenbergen C, et al. Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  during preconditioning through a phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway is cardioprotective [J]. *Circ Res*, 2002, 90: 377-379.
- [14] Chaudhary KR, Cho WJ, Yang F, et al. Effect of ischemia reperfusion injury and epoxyeicosatrienoic acids on caveolin expression mouse myocardium [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61(3): 258-263.
- [15] 李静, 赵建力. 窖蛋白与心血管系统疾病关系的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 9: 1124-1126.
- [16] Cai C, Masumiya H, Weisleder N, et al. MG53 regulates membrane budding and exocytosis in muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 3314-3322.
- [17] Zhao H. Ischemic postconditioning as a novel avenue to protect against brain injury after stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(5): 873-885.
- [18] Zhang Y, Lv F, Jin L, et al. MG53 participates in ischaemic postconditioning through the RISK signalling pathway [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(1): 108-115.
- [19] Lacerda L, Somers S, Opie LH, et al. Ischaemic postconditioning protects against reperfusion injury via the SAFE pathway [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84: 201-208.
- [20] Goodman MD, Koch SE, Fuller-Bicer GA, et al. Regulating RISK: a role for JAK-STAT signaling in postconditioning? [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*

- ol, 2008, 295; H1649-H1656.
- [21] 杜锦. 代谢综合征研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 4: 447-448.
- [22] Song R, Peng W, Zhang Y, et al. Central role of E3 ubiquitin ligase MG53 in insulin resistance and metabolic disorders[J]. *Nature*, 2013, 494 (7437): 375-379.
- [23] Lee CS, Yi JS, Jung SY, et al. TRIM72 negatively regulates myogenesis via targeting insulin receptor substrate-1[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17 (8): 1254-1265.
- [24] Hawkins K, Joy S, McKay T. Cell signalling pathways underlying induced pluripotent stem cell reprogramming[J]. *World J Stem Cells*, 2014, 5: 620-628.
- [25] DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, et al. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization[J]. *Diabetes*, 1981, 30: 1000-1007.
- [26] Shulman GI, Rothman DL, Jue T, et al. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *N Engl J Med*, 1990, 322: 223-228.
- [27] Yi JS, Park JS, Ham YM, et al. MG53-induced IRS-1 ubiquitination negatively regulates skeletal myogenesis and insulin signaling[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2354. doi:10.1038/ncomms3354.

收稿日期: 2015-04-09

## Junctate 蛋白在心力衰竭中的研究进展

唐光能<sup>1</sup> 综述 洪炳哲<sup>2</sup> 审校

(1. 十堰市太和医院, 湖北 十堰 442000; 2. 齐齐哈尔市第一医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

### Research Development of Junctate Protein in Heart Failure

TANG Guangneng<sup>1</sup>, HONG Bingzhe<sup>2</sup>(1. *Shiyan Taihe Hospital, Shiyan 442000, Hubei, China*; 2. *The First Hospital of Qiqihaer City, Qiqihaer 161000, Heilongjiang, China*)

文章编号: 1004-3934(2015)05-0629-05

中图分类号: Q51; R541.6<sup>+</sup>1

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.028

**摘要:** Junctate 蛋白是在哺乳动物肌浆网/内质网膜上新发现的一种  $\text{Ca}^{2+}$  结合蛋白, 与兰尼碱受体相关联, 是天冬氨酰  $\beta$ -羟化酶基因转录的五个家族成员之一。Junctate 蛋白存在于多种细胞中, 参与细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的调节。大量的动物实验观察到, 过表达 junctate 蛋白会导致多种钙调控通道功能异常, 持续过表达 junctate 蛋白还会导致心肌肥大、心律失常、心肌纤维化等病理改变, 最终会出现心力衰竭。因此, junctate 蛋白在心力衰竭中起了重要的作用, 现将 junctate 蛋白在心力衰竭中的相关研究做一综述。

**关键词:** junctate 蛋白; 心力衰竭;  $\text{Ca}^{2+}$ ; 兰尼碱受体

**Abstract:** Junctate protein is a newly discovered  $\text{Ca}^{2+}$  binding protein in mammalian sarcoplasmic reticulum/endoplasmic reticulum membrane. It is associated with ryanodine receptor, which is one of the five members of the gene transcription of aspartate beta-hydroxylase family. Junctate protein is present in a variety of cells that is involved in the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration regulation. In a large number of animal experiments, over expression of junctate protein can cause more calcium channel regulation dysfunction and pathological changes in cardiac hypertrophy, arrhythmias and myocardial fibrosis and ultimately result in heart failure. Due to the important role of junctate protein in heart failure, junctate protein studies in heart failure are reviewed.

**Key words:** junctate protein; heart failure; calcium; ryanodine receptor

#### 1 Junctate 蛋白的结构和分布概况

Junctate 蛋白的相对分子量为 33 000, 目前已发现

在 小鼠细胞内 junctate 蛋白有三个亚型, 分别由 270、259 和 215 个氨基酸组成, 依次被命名为 junctate-1、

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30600240; 31070998)

作者简介: 唐光能 (1986—), 住院医师, 硕士, 主要从事心血管药理学研究。Email: tanggn2013@163.com.cn

通信作者: 洪炳哲 (1973—), 副主任医师, 研究生导师, 博士。Email: hongbingzhe73@163.com.cn