

转录因子EB介导的自噬溶酶体途径在心血管疾病中的作用

柴亚如 戴红艳 管军

【摘要】 转录因子 EB 是自噬和溶酶体的主要调控因子,可调节自噬和溶酶体,改善心血管疾病进程。该文介绍转录因子 EB 的生物学特点、调控机制及其介导自噬和溶酶体途径参与心血管疾病发生发展的机制。

【关键词】 心血管疾病;自噬;溶酶体;转录因子 EB
doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.05.006

转录因子 EB (TFEB) 是调控自噬和溶酶体生物合成的关键因子,可识别协同溶酶体表达和调控元件的 E-box 和 M-box 序列,促进溶酶体和自噬相关基因的转录和表达以及溶酶体生物合成,增强溶酶体功能,促进自噬体和溶酶体的融合^[1]。TFEB 及其依赖的自噬溶酶体途径 (ALP) 与心血管疾病 (CVD) 的发病机制和治疗有关,可作为 CVD 治疗的靶点。

1 TFEB与自噬溶酶体途径

TFEB 由 476 个氨基酸残基组成,是亮氨酸拉链小眼畸形转录因子的成员,包括 2 个非编码外显子和 8 个编码外显子^[2]。TFEB 包括组成包括:碱性螺旋-环-亮氨酸拉链结构、酸性转录激活结构域、富含谷氨酸的结构域、富含丝氨酸的结构域和其他结构域^[3-4]。ALP 调控 TFEB 的机制主要有:(1) 磷酸化与去磷酸化修饰。营养丰富时,TFEB 被磷酸化并保留在细胞质中。而在饥饿或溶酶体功能障碍时,TFEB 去磷酸化,并从细胞质转移到细胞核,促进自噬靶基因的表达,包括货物识别、自噬小体形成、囊泡融合和底物降解^[5]。(2) 泛素化与去泛素化修饰。TFEB 泛素化后转录活性降低,通过泛素蛋白酶体途径,磷酸化的 TFEB 去泛素化,TFEB 激活,ALP 活性增强^[6]。(3) 乙酰化与去乙酰化修饰。TFEB 乙酰化后,二聚体破坏,转

录活性降低,自噬和溶酶体介导的脂质水解减少^[7],而 TFEB 去乙酰化则会启动下游基因表达,促进 ALP 发生^[8]。(4) 甲基化与去甲基化修饰。甲基转移酶样 3 (METTL3) 介导的 N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 修饰 TEEB 的腺苷 mRNA 后,TFEB 进行 RNA 甲基化,m⁶A mRNA 修饰后,TFEB 表达降低,并损伤 TFEB 依赖的自噬过程^[9]。TFEB 介导的 ALP 在心血管系统中发挥保护作用。

2 TFEB与心血管疾病

2.1 TFEB与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (AS) 是在动脉壁形成脂质斑块,内膜中的异常脂质积聚和炎症反应继续发展,下游组织出现缺血性损伤或斑块破裂,产生严重并发症^[10]。适当地促进自噬可成为 AS 治疗的新靶点。TFEB 介导的 ALP 能够增强溶酶体功能,促进巨噬细胞胆固醇外流,其机制主要与巨噬细胞和血管平滑肌细胞 (VSMC) 有关:(1) TFEB 可激活巨噬细胞自噬和抗炎反应,抑制 AS。在 AS 的发展过程中,巨噬细胞吞噬细胞外或溶酶体内氧化低密度脂蛋白转化的过量胆固醇,导致巨噬细胞溶酶体功能障碍,血管壁局部产生炎症反应,促进泡沫细胞和 AS 斑块的形成。在载脂蛋白 E 敲除小鼠 AS 模型中,细胞内过多的胆固醇积聚可引起巨噬细胞的正常溶酶体功能损伤,而巨噬细胞特异性 TFEB 增加,可促进 AS 斑块中的自噬和溶酶体生物合成,并以人自噬相关蛋白 5 (Atg5) 和自噬蛋白 p62 依赖的方式缩小 AS 斑块^[11]。TFEB 还可促进溶酶体脂肪的分解代谢和氧化途径,抑制其生物合成。经过氧

基金项目:青岛市科技惠民示范引导专项 (21-1-4-rkjk-9-nsh); 青岛市医疗卫生优秀学科带头人项目 (青卫科教字 [2019]9 号)
作者单位:261053 潍坊医学院临床医学院 (柴亚如); 266071 青岛市市立医院保健心内科 (戴红艳), 心内科 (管军)
通信作者:管军, E-mail: guanjun@medmail.com.cn

化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 -1α (PGC- 1α) - 三磷酸腺苷 (ATP) 结合盒转运体 A1- 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 信号通路, TFEB 将脂质分解为胆固醇, 细胞内胆固醇外流, 脂质负荷降低; 同时促炎症细胞因子白介素 -1β 分泌减少, 抑制炎症小体过度激活, 改善 AS 进展^[12]。(2) TFEB 促进 VSMC 自噬溶酶体途径。抑制 TFEB 介导的自噬可促进 VSMC 参与 AS 的形成; TFEB 上调, ALP 激活, 可阻断 AS 斑块形成^[13]。硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶 -1 (SCD1) 是锚定在内质网膜上的完整蛋白, SCD1 增加可抑制 VSMC 分化, 增加 TFEB 核转位, 促进 TFEB 介导的泡沫细胞形成。SCD1-TFEB 的调节机制可能为 AS 提供新的治疗方法^[14]。因此, TFEB 激活 ALP 及促进核转位, 减轻脂质蓄积和炎症反应, 发挥抗 AS 作用, TFEB 可作为抗 AS 的有效治疗靶点。

2.2 TFEB与心力衰竭

心力衰竭 (HF) 是心脏结构或功能异常导致的临床综合征, 表现为心输出量减少和心脏内压力升高^[15]。氧化应激是心功能不全进展的重要决定因素, 线粒体单胺氧化酶 $-A$ (MAO-A) 促进活性氧产生, 抑制 TFEB 核转位, 并阻断心肌细胞自噬, 导致心肌细胞坏死和 HF^[16]。MAO-A 转基因小鼠中, 腺病毒介导的 TFEB 过表达可减弱小鼠自噬障碍、心肌细胞死亡和 HF^[17]。而在苯肾上腺素 (PE) 和主动脉缩窄 (TAC) 诱导的扩张型心肌病小鼠肥大心肌细胞和衰竭心脏中, TFEB 显著降低, 自噬小体显著增加。抑制 TFEB 引起的 ALP 不全, 可出现自噬小体标志物增加, 人微管相关蛋白轻链 3 II 表达减少, 肥大心肌细胞标志物心房利钠肽和 β -肌球蛋白重链 7 表达增加, 细胞体积增大。而 TFEB 过表达可改善自噬, 使 PE 刺激的肥大心肌细胞减少, TAC 诱导的肥厚重构、纤维化和心功能不全减轻, 其机制可能与 TFEB 促进转录因子 GATA 结合蛋白 4 自噬降解, 抑制心肌细胞肥大有关^[18]。因此, TFEB 在 HF 的发生发展中起重要作用, TFEB 下调可引起 ALP 不足和阻断自噬降解, TFEB 的激活可成为治疗 HF 的潜在手段。

2.3 TFEB与腹主动脉瘤

腹主动脉瘤 (AAA) 是以腹主动脉永久性扩张为特征的高度致命性心血管疾病, 主动脉破裂后死亡率约为 80%, 其发病机制为慢性主动脉壁炎症反应、细胞外基质蛋白分解和 VSMC 功能障碍^[19-20]。

TFEB 在 AAA 患者体内显著降低^[21]。Lu 等^[21]证实 VSMC-TFEB 基因敲除小鼠中, 2-羟丙基 β -环糊精 (HP β CD) 以 VSMC-TFEB 依赖的方式抑制 AAA 形成。其机制为: (1) TFEB 直接上调 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 基因, 抑制 VSMC 凋亡; TFEB 缺乏时, VSMC 凋亡增加, 促进 AAA 形成。(2) TFEB 过表达抑制血管紧张素 II 诱导的巨噬细胞 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症反应体激活, 阻止 AAA 形成^[22]。因此, TFEB 抑制 VSMC 凋亡, 减少炎症反应体形成, 阻碍 AAA 形成, 可作为预防和治疗 AAA 的有效靶点。

2.4 TFEB与糖尿病心肌病

糖尿病心肌病是发生于糖尿病患者, 不能用高血压性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏瓣膜病及其他心脏病变来解释的心肌特异性微血管并发症^[23]。在糖尿病患者心脏中, 糖脂毒性损伤蛋白酶体介导的蛋白降解, 诱导细胞凋亡, 损伤心肌细胞^[24]。TFEB 可以调节 2 型糖尿病的低甲基化基因^[25], 但 TFEB 耗尽后, 糖脂毒性反向调节溶酶体蛋白降解途径或自噬。Trivedi 等^[3]发现在葡萄糖和棕榈酸酯联合作用下, 大鼠心肌细胞核内 TFEB 含量减少, 溶酶体功能失调, 诱导心肌细胞死亡。这表明对于肥胖和糖尿病患者, TFEB 诱导的 ALP 对心肌细胞稳态至关重要, 选择性靶向心肌细胞中的 TFEB 可以预防或改善糖尿病心肌病。

2.5 TFEB与心肌缺血再灌注、缺氧复氧损伤

心肌缺血再灌注 (I/R) 损伤指冠状动脉部分或完全阻塞后, 在一定时间内再通, 恢复血供, 但缺血心肌损伤加重^[26]。自噬的损伤与心肌 I/R 期间心肌细胞死亡有关, 减少 I/R 期间自噬小体的累积, 改善自噬, 有心脏保护作用^[27-28]。I/R 早期 TFEB 介导的自噬可能是有益的, 而 I/R 晚期 TFEB 的上调却是有害的。I/R 早期心肌 Beclin-1 蛋白升高, 并抑制 TFEB 激活, 自噬受损后, 巨噬细胞中的 TFEB 激活, 心肌梗死后心室功能障碍减轻^[29]。而另 1 项研究则表明在 I/R 小鼠模型心肌再灌注晚期, TFEB 被激活并转运到细胞核中, 上调参与自噬和溶酶体功能的基因, 心肌损伤加重^[30]。这可能与自噬在心肌再灌注过程中以时间依赖性方式上调有关, 即自噬在再灌注早期受抑制, 晚期却被激活。TFEB 在转录水平上修饰调控缺氧复氧 (H/R) 相关基因, H9c2 细胞和新生小鼠心肌细胞暴露于 H/R 环境中, TFEB mRNA m⁶A 甲基化水平增加,

RNA 甲基转移酶 METTL3 与 TFEB 的 3' 非编码区末端结合, 2 个 m⁶A 残基甲基化, 逆转 TFEB 的转录活性, 在缺血性心脏病中发挥保护作用^[9]。因此, 治疗心肌缺血时, 可选择在再灌注期给予 TFEB 化学抑制剂。

3 小结

TFEB 介导的 ALP 在动脉粥样硬化、心力衰竭、腹主动脉瘤、糖尿病心肌病及缺血再灌注损伤中起着重要保护作用, 可作为 CVD 的有效治疗靶点, 机制为促进 TFEB 的表达或合成, 细胞内 TFEB 水平增加; 直接或间接调节 TFEB 的修饰方式和核转位。

参 考 文 献

- [1] Settembre C, Medina DL. TFEB and the CLEAR network[J]. *Methods Cell Biol*, 2015, 126:45-62.
- [2] Corà D, Bussolino F, Doronzo G. TFEB signalling-related microRNAs and autophagy[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7):985.
- [3] Trivedi PC, Bartlett JJ, Perez LJ, et al. Glucolipotoxicity diminishes cardiomyocyte TFEB and inhibits lysosomal autophagy during obesity and diabetes[J]. *BBA Mol Cell Biol L*, 2016, 1861(12):1893-1910.
- [4] Doronzo G, Astanina E, Corà D, et al. TFEB controls vascular development by regulating the proliferation of endothelial cells[J]. *EMBO J*, 2019, 38(3):e98250.
- [5] Chen MY, Dai YS, Liu SY, et al. TFEB biology and agonists at a glance[J]. *Cells*, 2021, 10(2):333.
- [6] Sha YB, Rao L, Settembre C, et al. STUB1 regulates TFEB-induced autophagy-lysosome pathway[J]. *EMBO J*, 2017, 36(17):2544-2552.
- [7] Wang YS, Huang YW, Liu JQ, et al. Acetyltransferase GCN5 regulates autophagy and lysosome biogenesis by targeting TFEB[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(1):e48335.
- [8] Brijmohan AS, Batchu SN, Majumder S, et al. HDAC6 inhibition promotes transcription factor EB activation and is protective in experimental kidney disease[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:34.
- [9] Song HW, Feng X, Zhang H, et al. METTL3 and ALKBH5 oppositely regulate m⁶A modification of TFEB mRNA, which dictates the fate of hypoxia/reoxygenation-treated cardiomyocytes[J]. *Autophagy*, 2019, 15(8):1419-1437.
- [10] Song T, Chen WD. Berberine inhibited carotid atherosclerosis through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):8135-8146.
- [11] You Y, Bao WL, Zhang SL, et al. Sorting nexin 10 mediates metabolic reprogramming of macrophages in atherosclerosis through the lyn-dependent TFEB signaling pathway[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4):534-549.
- [12] Evans TD, Jeong SJ, Zhang XY, et al. TFEB and trehalose drive the macrophage autophagy-lysosome system to protect against atherosclerosis[J]. *Autophagy*, 2018, 14(4):724-726.
- [13] Wang YT, Chen JJ, Li X, et al. Contribution of transcription factor EB to adipoRon-induced inhibition of arterial smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(5):C1034-C1047.
- [14] Pi H, Wang Z, Liu M, et al. SCD1 activation impedes foam cell formation by inducing lipophagy in oxLDL-treated human vascular smooth muscle cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8):5259-5269.
- [15] Gatica D, Chiong M, Lavadero S, et al. The role of autophagy in cardiovascular pathology[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(4):934-950.
- [16] Miceli C, Santin Y, Manzella N, et al. Oleuropein aglycone protects against MAO-A-induced autophagy impairment and cardiomyocyte death through activation of TFEB[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:1-13.
- [17] Santin Y, Sicard P, Vigneron F, et al. Oxidative stress by monoamine oxidase-a impairs transcription factor EB activation and autophagosome clearance, leading to cardiomyocyte necrosis and heart failure[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(1):10-27.
- [18] Song R, Lei H, Feng L, et al. TFEB insufficiency promotes cardiac hypertrophy by blocking autophagic degradation of GATA4[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(4):101189.
- [19] Tian ZY, Zhang Y, Zheng ZJ, et al. Gut microbiome dysbiosis contributes to abdominal aortic aneurysm by promoting neutrophil extracellular trap formation[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(10):1450-1463.e1458.
- [20] Gao JP, Guo W. Mechanisms of abdominal aortic aneurysm progression: a review[J]. *Vasc Med*, 2022, 27(1):88-96.
- [21] Lu HC, Sun JJ, Liang WY, et al. Cyclodextrin prevents abdominal aortic aneurysm via activation of vascular smooth muscle cell transcription factor EB[J]. *Circulation*, 2020, 142(5):483-498.
- [22] Jia YT, Zhang L, Liu ZY, et al. Targeting macrophage TFEB-14-3-3 epsilon interface by naringenin inhibits abdominal aortic aneurysm[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1):21.
- [23] Jia GH, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4):624-638.
- [24] Ren BC, Zhang YF, Liu SS, et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21):12355-12367.
- [25] Liu F, Sun QQ, Wang LX, et al. Bioinformatics analysis of abnormal DNA methylation in muscle samples from monozygotic twins discordant for type 2 diabetes[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):351-356.
- [26] Lam CK, Zhao W, Liu GS, et al. HAX-1 regulates cyclophilin-D levels and mitochondria permeability transition pore in the heart[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(47):E6466-6475.
- [27] Xing YH, Sui ZH, Liu YC, et al. Blunting TRPML1 channels

- protects myocardial ischemia/reperfusion injury by restoring impaired cardiomyocyte autophagy[J]. Basic Res Cardiol, 2022, 117(1):20.
- [28] Gu SS, Tan JL, Li Q, et al. Downregulation of LAPT4B contributes to the impairment of the autophagic flux via unopposed activation of mTORC1 signaling during myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Circ Res, 2020, 127(7):e148-e165.
- [29] Javaheri A, Bajpai G, Picataggi A, et al. TFEB activation in macrophages attenuates postmyocardial infarction ventricular dysfunction independently of ATG5-mediated autophagy[J]. JCI Insight, 2019, 4(21): e127312.
- [30] Nah J, Sung EA, Zhai PY, et al. Tfeb-mediated transcriptional regulation of autophagy induces autosis during ischemia/reperfusion in the heart[J]. Cells, 2022, 11(2):258.
- (收稿:2023-02-22 修回:2023-05-22)
(本文编辑:洪玮)

NONSOMKING
THE LIFE WILL BE MORE BEAUTIFUL
不吸烟，生活更美好

