

解偶联蛋白 2 与心力衰竭的关系

高艳辉 郑方方 孔一慧 李为民

【摘要】 解偶联蛋白(UCPs)由细胞核内 DNA 编码,在线粒体内膜表达,它能够通透线粒体质子梯度,减少三磷酸腺苷(ATP)合成的动力,使能量以热能的形式释放。UCP₂是其中一个亚型,在心力衰竭时 UCP₂表达明显上调,在能量代谢、氧化应激、细胞及线粒体 Ca²⁺水平、心肌兴奋-收缩偶联、细胞凋亡等多方面发挥重要的作用,这些作用与心力衰竭密切相关。此文简述 UCP₂与心力衰竭的关系。

【关键词】 解偶联蛋白 2;心力衰竭;能量代谢;氧化应激;细胞凋亡

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.02.012

1 解偶联蛋白概述

解偶联蛋白(UCPs)共有 5 种亚型,分别为 UCP₁~UCP₅。UCP₁仅在棕色脂肪组织中表达;UCP₂在体内分布广泛,在脾、胸腺、胰腺、心脏、胃、睾丸、白色脂肪组织等组织表达^[1];UCP₃仅在骨骼肌和心脏中表达;UCP₄、UCP₅主要在中枢神经系统表达。UCPs 亚型在各组织中表达有很大差异,表明它们可能有不同的生理作用。UCP₂基因位于人类 11 号染色体(11q13)上,由 309 个氨基酸组成,相对分子质量 33.2^[2]。UCP₂有 55%的氨基酸与 UCP₁相同,其不仅参与发热作用,还参与调节活性氧的产生以及脂质代谢,在不同物种间,UCP₂有高度同源性,大鼠与小鼠 99%、与人 95%同源性^[3],高度的保守型及分布的广泛性说明 UCP₂是一个重要的生理性蛋白质。其表达受到游离脂肪酸、葡萄糖、活性氧、甲状腺素、瘦素、过氧化物酶体增殖物激活受体等因素影响^[1,3]。

2 UCP₂的解偶联作用

UCP₂的解偶联功能是使氧化和磷酸化解偶联。线粒体内物质代谢的氧化过程伴随着质子从线粒体基质转运到胞浆,形成一个跨膜质子梯度,质子再通过三磷酸腺苷(ATP)合成酶进入线粒体,为二磷酸腺苷(ADP)磷酸化生成 ATP 提供动力,因此跨膜质子梯度使氧化和磷酸化相偶联。UCP₂提供一个质子进入线粒体的路径,形成“质子漏”,降低了跨膜质子梯度,进而减少了 ATP 的合成,并使这

种跨膜的电能以热能的形式消耗,增加耗氧量^[4]。一般认为,UCP₂的解偶联活性在细胞内受到严格控制,否则会对物质代谢产生重大影响。UCP₂的解偶联机制尚不明确,目前主要有 2 个假说(见图 1):UCP₂直接转运质子^[5]和 UCP₂通过脂肪酸循环转运质子^[6]。第一种假说有 2 种形式:UCP₂直接传递质子到线粒体基质或者是游离脂肪酸(FFA)通过与辅酶 Q 结合后再将质子传递 UCP₂;第二种假说认为 FFA 与质子结合,形成电中性复合物进入线粒体基质,进入基质后再解离成 FFA 和质子,FFA 通过 UCP₂转运到胞浆。两种假说均降低了质子跨膜梯度,使 ATP 合成解偶,但每种假说都有局限性,如 UCP₂能转运 FFA,支持第二种假说,但是脂肪酸的衍生物不能通过线粒体膜也可激活 UCP₂形成“质子漏”,支持第一种假说。

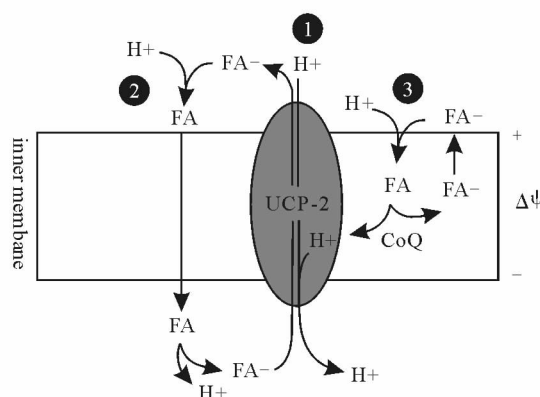


图 1 UCP₂的解偶联机制

3 UCP₂与心力衰竭的关系

3.1 减少心肌 ATP 生成

线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$)是通过线粒体内膜质子转运体转运质子而产生的,这种电化学梯度与 ATP

基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12521203);黑龙江省自然科学基金(D201121)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学第一附属医院心内科

通信作者:孔一慧,Email:kongyihui@126.com

生成相关联,质子通过 ATP 合成酶返回线粒体基质,使 ADP 磷酸化产生 ATP。UCP₂通过“质子漏”作用,降低了跨膜质子梯度,进而减少了 ATP 的合成。心力衰竭(心衰)时,心肌细胞 UCP₂表达上调,解偶联作用增强,心肌能量代谢障碍^[7,8],Murakami 等^[8]发现,通过培哌普利能抑制心衰大鼠心肌 UCP₂表达,同时心肌能量代谢改善,说明心衰时心肌能量代谢障碍部分由于 UCP₂表达上调所致。

3.2 抑制心肌活性氧产生

一般认为,正常的细胞呼吸约 1%~6%的氧转化成超氧阴离子,它是电子经过呼吸链时的产物。过多的超氧阴离子可形成多种活性氧家族,造成细胞的氧化损伤,导致细胞功能改变,甚至细胞凋亡。线粒体活性氧的产生与 $\Delta\Psi_m$ 密切相关,超极化($\Delta\Psi_m$ 增高)情况下增加活性氧的产生,其机制是:在高 $\Delta\Psi_m$ 下,由于电化学梯度增加,质子不易被呼吸链复合体转移出基质,导致传递质子时间延长,增加了质子从这些复合体中逃离并还原 O₂形成超氧阴离子的机会^[9,10]。心衰时心肌氧化应激增加,心肌细胞 UCP₂表达上调,可减少活性氧作用。

3.3 对心肌细胞内 Ca²⁺ 的调节

Ca²⁺是细胞信号转导的主要信使,但 Ca²⁺超载也能导致细胞凋亡,因此保持不同时刻细胞及细胞器内不同 Ca²⁺水平至关重要,由于 Ca²⁺不像其他信使发挥作用后被代谢,只能被转运或储存,线粒体是调节细胞内 Ca²⁺的重要细胞器之一^[11],Ca²⁺进出线粒体主要由 $\Delta\Psi_m$ 控制,由于 UCP₂的解偶联作用影响 $\Delta\Psi_m$ ^[12],因此推测 UCP₂对线粒体内 Ca²⁺循环有重要作用,Turner 等^[13]通过转染诱导心肌细胞高表达 UCP₂,发现线粒体钙内流减少。这将对激活线粒体内钙敏感性酶,调节胞浆钙离子流,激活线粒体内外膜之间通透性转运孔等方面产生重要影响。

3.4 UCP₂与细胞凋亡

细胞凋亡是细胞内预存的死亡程序被启动,在心衰的发生发展中起到重要作用,其中线粒体途径是一个非常重要的通路系统。线粒体膜通透性转运孔(mPTP)的开放,可使线粒体膜的通透性增加、线粒体肿胀、 $\Delta\Psi_m$ 下降。线粒体膜通透性的增加和稳定性的破坏可使细胞色素 C 等因子释放进入胞浆,继而引发细胞凋亡^[14]。UCP₂作为线粒体内膜上的蛋白,具有抑制 mPTP 开放,阻止线粒体 Ca²⁺超载,减少活性氧的形成等作用,从而抑制线

粒体途径引起的细胞凋亡^[15],在一项谷氨酸盐诱导细胞内钙超载试验中,发现 UCP₂引起的低 $\Delta\Psi_m$ 能减少细胞死亡^[16],但 Bodyak 等^[17]研究发现高表达 UCP₂的心肌细胞对缺氧-再氧条件下存活率低,可能是由于 ATP 不足、酸中毒引起 Bcl-2/腺病毒 E1B19kD 相互作用蛋白 3 积聚所导致。

3.5 恶化心肌细胞兴奋-收缩耦联

Turner 等^[13]研究发现,心肌细胞高表达 UCP₂,对胞浆中 Ca²⁺的卸载及兴奋-收缩耦联产生不利影响。正常情况下,线粒体可通过摄入 Ca²⁺,对保持胞浆局部自发性 Ca²⁺浓度的变化、调节 Ca²⁺波形及传播幅度起到重要作用,当过度表达 UCP₂时, $\Delta\Psi_m$ 降低,对胞浆 Ca²⁺摄入减少,导致舒张期 Ca²⁺的消散延长,易化了钙火花的产生,可能产生局部的不同步钙释放,恶化心肌兴奋-收缩耦联,对心功能产生不利影响,同时增加心律失常的可能性。

4 小结

UCP₂作为线粒体内膜质子转运体,在心衰的发生发展过程中起到重要作用。目前观点认为在正常心脏及心衰早期,UCP₂主要发挥减少超氧阴离子,稳定细胞钙水平,减少细胞凋亡等有益作用,未产生明显的能量代谢障碍,但随着心衰的逐渐进展,UCP₂不断上调,势必影响心肌能量代谢,恶化心肌细胞兴奋-收缩耦联。由于其分布广泛,表达量的不同在心衰的不同阶段产生不同的作用,而且在其他代谢性疾病、糖尿病、中枢性疾病、感染创伤、应激等疾病中也发挥着重要作用,因此,对 UCP₂进行时间和空间进行有效调控,可能对心衰的治疗起到积极作用。

参 考 文 献

- [1] Mattiasson G, Sullivan PG. The emerging functions of UCP2 in health, disease, and therapeutics[J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8(1-2): 1-38.
- [2] Fleury C, Sanchis D. The mitochondrial uncoupling protein-2: current status [J]. Biochem Cell Biol, 1999, 31(11): 1261-1278.
- [3] Azzu V, Jastroch M, Divakaruni AS, et al. The regulation and turnover of mitochondrial uncoupling proteins[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1797(6-7): 785-791.
- [4] Arsenijevic D, Onuma H, Pecqueur C, et al. Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production[J]. Nat Genet, 2000, 26(4): 435-439.

- in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I [J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010, 17(6): 637-642.
- [24] Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Imazio M, et al. International collaborative systematic review of controlled clinical trials on pharmacologic treatments for acute pericarditis and its recurrences[J]. Am Heart J, 2010, 160(4): 662-670.
- [25] Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(11): 1143-1153.
- [26] Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support[J]. Crit Care Med, 2011, 39(5): 1029 -1035.
- [27] Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: a review of the Extracorporeal Life Support Organization Registry[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 382-387.

(收稿:2012-06-11 修回:2013-01-31)

(本文编辑:朱 映)

(上接第 102 页)

- [5] Ramsden DB, Ho PW, Ho JW, et al. Human neuronal uncoupling proteins 4 and 5 (UCP4 and UCP5): structural properties, regulation, and physiological role in protection against oxidative stress and mitochondrial dysfunction [J]. Brain Behav, 2012, 2(4): 468-478.
- [6] Jezek P, Engstova H, Zackova M, et al. Fatty acid cycling mechanism and mitochondrial uncoupling proteins [J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1365(1-2): 319-327.
- [7] Murray AJ, Cole MA, Lygate CA, et al. Increased mitochondrial uncoupling proteins, respiratory uncoupling and decreased efficiency in the chronically infarcted rat heart [J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 44(4): 694-700.
- [8] Murakami K, Mizushige K, Noma T. Perindopril effect on uncoupling protein and energy metabolism in failing rat hearts [J]. Hypertension, 2002, 40(3): 251-255.
- [9] Votyakova TV, Reynolds IJ. DeltaPsi(m)-Dependent and-independent production of reactive oxygen species by rat brain mitochondria[J]. J Neurochem, 2001, 79(2): 266-277.
- [10] Parodi O, De Maria R, Roubina E. Redox state, oxidative stress and endothelial dysfunction in heart failure: the puzzle of nitrate-thiol interaction [J]. J Cardiovasc Med, 2007, 8(10): 756-774.
- [11] Rizzuto R, Bernardi P, Pozzan T. Mitochondria as all-round players of the calcium game [J]. J Physiol, 2000, 529(2): 37-47.
- [12] Nicholls DG. Mitochondrial function and dysfunction in the cell: its relevance to aging and aging-related disease [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2002, 34(11): 1372-1381.
- [13] Turner JD, Gaspers LD, Wang G, et al. Uncoupling protein-2 modulates myocardial excitation-contraction coupling [J]. Circ Res, 2010, 106(4): 730-738.
- [14] Correa F, Soto V, Zazueta C. Mitochondrial permeability transition relevance for apoptotic triggering in the post-ischemic heart [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(4): 787-798.
- [15] Mattiasson G, Shamloo M, Gido G, et al. Uncoupling protein-2 prevents neuronal death and diminishes brain dysfunction after stroke and brain trauma [J]. Nat Med, 2003, 9(8): 1062-1068.
- [16] Sullivan PG, Dube C, Dorenbos K, et al. Mitochondrial uncoupling protein-2 protects the immature brain from excitotoxic neuronal death [J]. Ann Neurol, 2003, 53(6): 711-717.
- [17] Bodyak N, Riquor DL, Chen YS, et al. Uncoupling protein 2 modulates cell viability in adult rat cardiomyocytes [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(1): H829-H839.

(收稿:2012-11-13 修回:2013-01-28)

(本文编辑:金谷英)