

·综述·

PI3K/AKT 信号通路与心力衰竭

范亮亮¹, 马立宁², 彭元亮¹, 项 荣^{1*}

(1. 中南大学 生命科学学院, 中国湖南 长沙 410013; 2. 海南省人民医院, 中国海南 海口 570311)

摘要: 丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, AKT)是真核细胞中参与细胞信号转导的关键分子。目前已经证实 PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/AKT 信号通路在人类肿瘤、代谢紊乱、肾脏疾病以及精神障碍等疾病中发挥着重要的作用。近年来的研究还发现 PI3K/AKT 信号通路的激活会对心肌细胞的生长、代谢以及凋亡等活动产生影响,且该通路及其中的很多受体、激酶被证实与心力衰竭关系密切,这使该信号通路在心力衰竭的发病机制、诊断及治疗等方面的研究日益受到重视。总结 PI3K/AKT 的结构特点、相关信号转导机制及其与心力衰竭的关系将有利于更好地理解心力衰竭的发病机制。

关键词: 心力衰竭; 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K); 丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT); 信号通路

中图分类号: R541.6²

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2015)01-0085-06

The PI3K/AKT Signaling Pathway and Heart Failure

FAN Liang-liang¹, MA Li-ning², PENG Yuan-liang¹, XIANG Rong^{1*}

(1. Department of Cell Biology, School of Life Sciences, Central South University, Changsha 410013, Hunan, China;

2. Hainan General Hospital, Haikou 570311, Hainan, China)

Abstract: Serine/threonine kinase (AKT) is a key molecule which participates in the cellular signal transduction of eukaryotic cells. Now it has been confirmed that the PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/AKT signaling pathway plays an important role in human diseases, such as swelling, metabolic disorders, kidney diseases and mental disorders. Research in recent years has also discovered that the activation of PI3K/AKT signal pathway would have effect on the growth, metabolism and apoptosis of myocardial cell. Besides, this signaling pathway, together with many of its receptors and kinases has been proved to have close relation with heart failure. Because of all these mechanisms, people are paying more attention to the role of this pathway in research about the pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure. To summarize the structure characteristics and the related signal transduction pathway of PI3K/AKT will help us understand the mechanism and relationship of PI3K/AKT pathway and heart failure.

Key words: heart failure; PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase); AKT (serine/threonine kinase); signaling pathway
(*Life Science Research*, 2015, 19(1): 085-090)

心力衰竭(heart failure, HF)是指各种原因造成的心肌受损,使心脏收缩和(或)舒张功能出现障碍,心脏泵血功能下降,在足够的充盈压下不能射出相应血量来满足机体需要而引发的一组临床综合征。

磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)是磷脂酰肌醇家族中一个重要成员,作为一种胞内磷脂酰肌醇激酶,它与 *v-src* 和 *v-ras* 等癌基因的产物有关,能特异性催化磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI) 的三位羟基磷酸化,产生

收稿日期: 2014-02-26; 修回日期: 2014-03-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160036; 81370394); 中南大学中央高校基本科研业务费专项资金资助(2014zzts284)

作者简介: 范亮亮(1990-), 男, 江苏南京人, 硕士研究生, 主要从事细胞生物学研究; * 通讯作者: 项荣(1977-), 女, 湖南长沙人, 中南大学副教授, 博士, 主要从事细胞生物学及遗传学研究, Tel: 0731-82650230, E-mail: shirlesmile@csu.edu.cn。

具有第二信使作用的肌醇脂激酶,进而募集和激活下游的靶分子启动一系列信号联级反应。丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, AKT)又称蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB),是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是 PI3K 的下游靶点之一,能广泛调节细胞迁移、生长、增殖及凋亡等一系列生物反应,参与转录调节、蛋白合成以及营养代谢等生理过程^[1]。

近年来的研究表明:PI3K/AKT 信号通路及通路中的众多受体和激酶与心力衰竭有着密切的联系,在心力衰竭病理过程中发挥着重要的作用。以下我们将总结 PI3K/AKT 信号通路与心力衰竭的近期研究,以期更全面地理解二者的关系。

1 PI3K/AKT 信号通路结构及作用机制

1.1 PI3K 的结构与激活

PI3K 由具有调节功能的亚基 p85 和具有催化功能的亚基 p110 组成, p85 的氨基端含有 SH3 结构域和结合 SH3 结构域的脯氨酸富集区,其羧基端含有 2 个 SH2 结构域及 1 个与 p110 结合的区域; p110 亚基与蛋白激酶具有同源性,它既具有丝氨酸/苏氨酸激酶的活性,又具有磷脂酰肌醇激酶的活性。根据结构和底物的特异性,哺乳动物的 PI3K 家族同工酶可分为三大类型,其中能被细胞表面受体激活的 I 型 PI3K 根据 p110 结合亚基不同又分为 I A 亚类和 I B 亚类。I A 亚类包括 p110 α , p110 β , p110 γ ,能与 p85 形成二聚体,其中 p110 α 和 p110 β 在多种组织中广泛表达,而 p110 γ 主要在白细胞中表达; I B 亚类主要有 p110 γ ,它不与 p85 结合,而是与一相对分子质量为 101 \times 10³ 的接头蛋白结合, p110 能在 G 蛋白(G p guanine nucleotide binding protein)的 β 、 γ 亚基的作用下发生活化。II 型 PI3K 含有 C2 结构域,其主要与细胞膜结合,未活化的 PI3K 处于胞浆,活化后则主要结合于胞膜上。III 型 PI3K 是在哺乳动物细胞内发现的与酵母的 VPS34 分子结构同源的蛋白。3 种类型 PI3K 的底物各不相同,其中 III 型以 PI 为底物, II 型以 PI 及磷脂酰肌醇-4-磷酸(phosphatidylinositol-4-phosphate, PIP)为底物, I 型以 PI、PIP 及磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-phosphate, PIP2)为底物,最终使底物的肌醇环 D3 位羟基磷酸化,生成 3,4,5-三磷酸肌醇(PI-3,4,5-P3)和 3,4-二磷酸肌醇(PI-3,4-P2),而 PIP2 和 PIP3 是细胞内重要的

第二信使,它们能激活下游一系列的蛋白激酶如 AKT/PKB (protein kinase B, 蛋白激酶 B)、PKC (protein kinase C, 蛋白激酶 C)和 PKA (protein kinase A, 蛋白激酶 A)等而介导细胞信号转导^[2]。

3 种亚型中 I 型 PI3K 的激活研究最为透彻, II、III 型至今尚未明确。I 型 PI3K 的激活途径主要有两条:一是与具有磷酸化酪氨酸残基的生长因子受体或连接蛋白相互作用,引起 PI3K 二聚体构象发生改变而被激活;二是通过 Ras 和 p110 直接结合导致 PI3K 的活化。PI3K 的 p85 调节亚基是许多胞浆和受体耦联酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)的磷脂蛋白底物,当细胞外的配体与相应生长因子受体(酪氨酸激酶受体、非酪氨酸激酶受体、胰岛素受体等)、G 蛋白配对受体或衔接蛋白结合后, p85 调节亚基上的 SH2 结构域(the Src homology 2, Src 同源结构域 2)被磷酸化,受体的磷酸化酪氨酸残基识别 SH2 域并与其结合,从而募集 PI3K 复合物至胞膜。在一些情况下, p85 调节亚基亦能通过胰岛素受体亚单位 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) 和胰岛素受体亚单位 2 (insulin receptor substrate 2, IRS2)间接与酪氨酸残基的磷酸化位点结合^[3]。通过这种结合, p110 催化亚基和 p85 调节亚基复合体的构象发生改变,使 p85 对 p110 激酶的抑制作用解除, PI3K 被活化而催化第二信使的产生。同时 RTK 也能激活 Ras 激酶,通过 Ras 激酶结合并激活 p110 催化亚基最终导致 PI3K 的活化^[4]。

1.2 AKT 的结构与激活

目前已经证实有 3 种 AKT 亚型,即 AKT1、AKT2、AKT3。它们具有相似的结构(图 1): 1) 都有一个 N-末端调节亚基(第 1~147 位),能特异性作用于底物(PIP2 和 PIP3)中丝氨酸/苏氨酸残基并磷酸化血小板-白细胞激酶底物同源结构域(pleckstrin homology, PH); 2) 都有一个丝氨酸/苏氨酸特异性的激酶域(第 148~411 位); 3) 都有一个富含脯氨酸的疏水区 C-末端(第 412~480 位),起诱导及保持激酶活性的作用。在小鼠组织中, AKT1、AKT2 亚型广泛存在,但 AKT3 仅在脑和睾丸高度表达^[5]。目前已经证实,敲除 AKT1 基因的小鼠生长缓慢并且极易发生自发和压力诱导的细胞凋亡;敲除 AKT2 基因的小鼠大小正常但有轻微的胰岛素抗性;而敲除 AKT3 基因的小鼠脑体积较小,包括脑细胞数量和体积的减小。AKT1 和 AKT2 基因的组合敲除或 AKT1 和 AKT3 基因

组合敲除会导致围产期死亡率升高和多种发育缺陷,这说明 AKT 的 3 个亚型之间有很大程度的功能重叠^[6]。

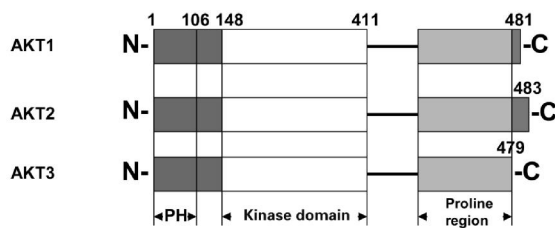


图 1 AKT 家族蛋白结构图

Fig.1 The protein structure of AKT family

AKT 的激活需要磷脂酰肌醇依赖的蛋白激酶(phosphoinositide dependent kinase, PDK)参与,虽然许多刺激信号可以激活 AKT,但 Ser473 和 Thr308 位点的磷酸化是 AKT 激活的必要条件,PDK-1 只能使 Thr308 位点磷酸化,但 AKT 的 PH 区可与脂质产物结合,形成 PDK-1/PDK-2 复合体,使其可以磷酸化 Ser473 位点^[7];此外 AKT 还能通过 PDK2 对其 Ser473 的磷酸化而被激活,活化的 AKT 进一步磷酸化激活或抑制其下游靶蛋白如糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3)、葡萄糖载体(glucose transporter, GLUT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9 (Caspase-9)以及核因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)等,进而调节细胞的增殖、分化、凋亡和迁移^[8]。

2 PI3K/AKT 信号通路与心力衰竭

作为上游信号分子,PI3K 的激活可以促使其下游的 AKT 发生磷酸化而被激活参与信号转导。在心血管系统,PI3K/AKT 信号通路对于调节血管再生、心肌细胞凋亡及代谢等都具有重要作用,而这些生理过程和功能都与心力衰竭有着密切的联系。

2.1 PI3K/AKT 信号通路参与血管形成与心力衰竭

PI3K/AKT 通路在血管的形成中发挥着重要作用。AKT 磷酸化可影响内皮细胞的迁移和血管的生成。在内皮细胞中,AKT 可磷酸化各种靶蛋白,从而调节细胞增殖、生存、渗透率、一氧化氮的释放和细胞迁移等。AKT 在内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 介导的血管生成和调节内皮细胞的迁移中是必需的,而内皮细胞的迁移在血管生成时对血管的萌发、分

支以及网络形成是必不可少的,它可通过 Girdin 蛋白 (一种肌动蛋白结合蛋白)1 416 位丝氨酸的磷酸化来调节 AKT 在成纤维细胞中的亚细胞定位和细胞迁移^[9];将腺病毒包裹的干扰 Girdin 表达的小 RNA 输送到小鼠的基底膜中,可以显著地抑制 VEGF 介导的血管生成。靶向破坏小鼠的 *Girdin* 基因能损害视网膜上的血管重塑和来自动脉环的血管生成^[10];这些发现表明,AKT/Girdin 信号通路对由 VEGF 介导的血管生成是必须的。

在发生心力衰竭时,冠状动脉的生成会有一定的减少,从而影响心脏发挥正常的功能^[11]。目前已经明确在压力超负荷情况下,VEGF 的阻断将降低毛细血管密度并且造成心脏从代偿性肥大向心力衰竭的加速过渡。在病理肥大和心力衰竭中,心肌细胞与冠状血管系统之间的相互作用对于心肌收缩功能的维持起着重要的作用^[12]。AKT 的短期活化能诱导 *AKT1* 转基因小鼠诱发心脏生理肥大,但血管的密度维持稳定,冠状血管生成的速度也相应地增强以匹配心肌的增长速度。血管密度的稳定直接与 VEGF 和血管生成素-2 (angiogenin-2)的增加有关^[13]。而 AKT 的长期活化将导致心脏发生病理性肥大,VEGF 和血管生成素-2 被下调,毛细血管密度相应地降低。可见,对于 PI3K/AKT 的磷酸化进行调控,可以调控血管 VEGF 介导血管生成,还可以调控内皮细胞的迁移,从而缓解心脏发生衰竭的进程。

2.2 PI3K/AKT 信号通路调控细胞凋亡自噬与心力衰竭

在心力衰竭过程中,心肌细胞的损失主要是通过细胞凋亡和自噬的形式进行的,在一定程度上这可能导致心脏收缩功能的恶化和左室重塑。

心力衰竭的主要特征是心肌细胞发生凋亡,在此过程中,多种凋亡因子共同发挥着作用,而 PI3K/AKT 信号通路可以通过直接或间接的方法抑制凋亡因子发挥效应:1) AKT 磷酸化抑制促凋亡分子 Bcl-2/Bcl-XL 相关的死亡启动因子 (Bcl-2/Bcl-XL associated death promoter, BAD)活性。当 BAD 未被磷酸化时,其 Bcl-2 同源域可以直接与 Bcl-XL 和其他 Bcl-2 家族成员的疏水槽结合而抑制它们的功能。一旦 BAD 被磷酸化,其磷酸化丝氨酸残基能与细胞质的抗凋亡蛋白 14-3-3 分子高亲和力结合,从而使 Bcl-2 从 Bcl-2/BAD 复合物中释放产生抗凋亡效应^[14];2) AKT 磷酸化调节促凋亡基因转录的叉头转录因子 (forkhead tran-

scription factor)。在没有 AKT 作用时, 叉头转录因子主要定位于核内, 通过与特异性顺式作用元件结合促进 *FasL*、*LIGFBPI* 和 *Bim* 等凋亡相关基因的转录。3 个经典的叉头转录因子家族成员 AFX、FKHR、FKHRLI 均含有能被 AKT 直接磷酸化的序列。研究证实, 不同生长因子刺激后, AKT 磷酸化叉头转录因子, FKHRLI 从核内移出与 14-3-3 蛋白结合, 被后者阻止在细胞质并堆积, 无法进入细胞核, 不能启动凋亡基因, 从而抑制凋亡^[15];

3) AKT 通过维持线粒体完整性将细胞色素 C 及其他促凋亡因子隔绝在线粒体内, AKT 的激活也减轻细胞色素 C 释放入细胞质后的细胞凋亡^[16];

4) 半胱天冬酶(caspase)是细胞凋亡的启动者和效应器, AKT 可磷酸化 Caspase-9, 使其失去蛋白水解酶的活性而抑制凋亡^[17];

5) AKT 通过干涉应激激活的蛋白激酶/分裂原激活的蛋白激酶(SAPK/MAPK) 信号来抑制凋亡, SAPKs 如 c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)在放射线、热休克或渗透压作用下可诱导凋亡, 凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) 含有一个 AKT 特异性磷酸化位点并可被 AKT 调节, AKT 磷酸化抑制 ASK1 活性, 转导应激信号到 JNK 和 p38MAPK 激酶通路^[18];

6) AKT 还可以激活核转录因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 和环腺苷反应元件连接蛋白(cAMP response element binding protein, CREB), 促进抗凋亡基因转录, 从而激活抗凋亡通路^[19]。研究表明, AKT 的短期活化通过抑制细胞凋亡产生有益的作用。Matsui 等表明通过腺病毒转入活性 *AKT1* 基因后, 能有效地防止体外心肌细胞在低氧环境发生凋亡^[20]。此外, 在心脏中, 通过腺病毒介导的 *AKT1* 基因转移能有效地减少心肌细胞凋亡, 限制缺血/再灌注损伤后心肌梗死范围, 改善阿霉素诱导收缩功能障碍^[21]。因此, 有效激活 PI3K/AKT 通路有利于心肌细胞的存活, 减少心肌细胞的凋亡, 进而缓解心力衰竭。

从其发病效果看, *AKT1* 可以通过其磷酸化过程抑制细胞自噬, 从而抑制叉头转录因子(FOXO) 家族从细胞质到细胞核的转移^[22], 尤其是 FOXO3a 的转移, 进而抑制 FOXO3a 效应蛋白-BNIP3 的促凋亡作用。然而, 在应激的心肌细胞中, 短期内 AKT 可通过 JNKs 信号调节自噬活动, 用 3-甲基腺嘌呤对心肌细胞进行应激处理, 增加了 JNK 的磷酸化作用, 进而使 AKT 磷酸化增强其与下游效应蛋白 FOXO3a 的相互作用, 从而抑制自噬活动^[23,24]。

JNK 抑制剂如 SP600125, 能阻断 3-甲基腺嘌呤对自噬活动的抑制, 增强心肌细胞的自噬作用^[25], 而 JNKs 具有调节 AKT 的再激活以及调整体外和/或体内心肌细胞缺氧损伤后的存活状态的作用^[26]。AKT 在缺氧损伤后的再激活是受 JNKs 调节的, 这可能是关于 JNKs 对心肌细胞的保护作用的核心机制。

2.3 PI3K/AKT 信号通路调节代谢与心力衰竭

衰竭心肌的另一个特征是能量缺乏^[27], 心脏的舒张收缩是一个需要消耗大量能量的过程, 当心肌细胞的能量供应发生紊乱时, 也会导致心力衰竭的发生, 在 Barth 综合征中线粒体的异常会导致心功能的异常^[28], 而 PI3K/AKT 通路在调节能量代谢方面也发挥着重要的作用。

AKT1 能调节葡萄糖和脂肪酸代谢, 它可以通过增强葡萄糖摄取来促进葡萄糖氧化, 也可以下调过氧化物酶体增殖物激活受体- α 共激活剂-1 (peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR α) coactivator-1, PGC-1) 的表达减弱脂肪酸氧化, 而 PGC-1 能参与激活脂肪酸氧化的相关基因^[29]。

AKT 保护早期缺血心肌的另一个机理是通过抑制 GSK-3, 促进糖酵解, 以保证心肌缺氧期间的最低能量供应^[30]。PI3K/AKT 信号通路的激活, 可以抑制下游的 GSK-3, 从而防止线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放, 发挥抑制凋亡或促进增殖等效应保护心肌^[31]。然而长期的 AKT 信号激活, 对心肌的存活以及心功能可能有害。晚期心衰病人的心肌 AKT 磷酸化升高, 经左室辅助装置治疗, 心功能得到改善后, AKT 磷酸化显著下降^[32]。敲除 *ApoE* 和 *SR-BI* 双基因的小鼠也自发发生动脉粥样硬化和心肌梗塞, 在 5~8 周死于心衰。对这种自发心肌梗塞动物模型的研究发现, 衰竭心肌的 AKT 磷酸化水平明显升高^[33]。敲除 *AKT1* 基因则能使这种自发性心梗小鼠发病延迟, 寿命延长^[34]。这些结果提示长期上调 AKT 能够促进心功能损害。

2.4 PI3K/AKT 信号通路影响钙离子循环蛋白与心力衰竭

当心脏发生衰竭时, 最直接的表现是心脏的舒张和收缩发生紊乱, 心肌细胞胞质中的钙离子浓度起着决定性的作用, 而 PI3K/AKT 通路可以调节钙离子在肌浆网与胞质之间的运输, 进而调节心脏的搏动。

在心肌细胞兴奋时, 少量的钙离子通过 L 型

钙离子通道(LTCC)涌入胞浆中,导致内质网中的钙离子通过肌浆网钙离子受体(ryanodine receptors)大规模释放,即钙离子诱导的钙释放^[35]。而细胞质钙离子浓度的减少是心肌细胞发生心力衰竭的显著特征之一。细胞内钙离子的增加导致心肌细胞的收缩和肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶(sarcoplasmic-reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA2a)的活化, SERCA2a 能把细胞质中的钙离子泵到肌浆网中,其活性能被磷脂酶 B(phospholipase B, PLB)抑制^[36]。在心舒期,心肌细胞内通过 PLB 上两个不同位点的磷酸化来抑制其功能,从而促进和加强 SERCA2a 的活动^[37];两个位点中一个被 β 肾上腺素作用下的蛋白激酶 A(PKA)激活,另一个被钙离子和钙离子调蛋白激活,影响 SERCA2a 功能的蛋白是蛋白磷酸酶 1(protein phosphatase1, PP1)及其抑制剂 1(protein phosphatase inhibitors1, I-1)^[38]。磷酸酶 1 是一种丝氨酸/苏氨酸磷酸酶,定位在肌浆网上,其活性能被磷酸酶抑制剂 I-1 抑制;当 PLB 蛋白的 35 位苏氨酸被 PKA 磷酸化后, I-1 将被活化,导致 PP1 活性被抑制,从而增强 PLB 的 PKA 介导的磷酸化过程,进而放大了心脏对 β 肾上腺素的反应^[39]; AKT1 可增加由 LTCC 涌入的钙离子,增加 SERCA2a 蛋白含量,进而增加 PLB 的磷酸化,下调 PP1 等。但 AKT1 是否直接参与了 LTCC, PLB 的磷酸化或涉及 I-1 的激活等还有待进一步研究。

2.5 PI3K/AKT 信号通路激活炎症与心力衰竭

过度的炎症反应会妨碍心肌梗塞的愈合并促进心脏重构, PI3K/AKT 信号通路可以调节氧自由基的产生进而影响炎症反应。

氧自由基对心脏重构具有重要作用,心衰患者氧自由基的失衡会导致心肌凋亡、内皮功能损伤、心脏重塑、心律失常^[40]。慢性心力衰竭病人常伴有氧化应激性增高和抗氧化性减低,活性氧簇能加速心力衰竭的发展。氧自由基(reactive oxidative species, ROS)作用于心肌细胞膜的不饱和脂肪酸,引起细胞膜的流动性、通透性和液态性发生变化以及离子转运功能障碍,导致细胞膜的结构和功能破坏;此外, ROS 能够破坏细胞内的溶酶体膜,使心肌细胞自溶; ROS 还影响肌浆网和线粒体,造成心脏能量代谢障碍^[40]。而心肌细胞模型的研究证明,运用去甲肾上腺素刺激心肌细胞,可以通过激活 PI3K/AKT 与 p66Shc 促进 ROS 的产生^[41]。当心脏出现缺血缺氧,容量负荷及压力

负荷增加或促炎因子如:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素 6(interleukin-1, IL-6)等释放增加,就会引起白细胞呼吸爆发(即白细胞耗氧量大幅度增加并有磷酸己糖支路活化导致葡萄糖代谢增加的过程),氧自由基产生增多,引起氧化应激反应^[42]。

3 展望

AKT 的短期活化对早期心力衰竭患者或体外培养的心肌细胞有利,主要通过增强血管生成,抑制细胞凋亡因子的作用,调节钙离子在心肌细胞质中的浓度,促进心肌细胞能量的代谢以及抑制炎症反应的进行等过程完成。但是, AKT 的这些影响是短暂的,如果心肌细胞压力依然存在,其影响可能会被其他信号通路所覆盖和修改,从而导致心脏功能发生恶化,甚至导致肿瘤的形成和扩散。

因此,为了维持其对心肌的防护作用, AKT 的活性应该处于平衡状态,不久以后或许可以通过基因干预或者小分子药物抑制 PI3K/AKT 及相关基因,阻断其对下游相关基因的调控,以此来探索 AKT 的活性应处于的平衡状态,从而为临床开发相关治疗心力衰竭的药物提供理论依据。

参考文献(References):

- [1] CANTLEY L C. The phosphoinositide 3-kinase pathway[J]. *Science*, 2002, 296(5573): 1655-1657.
- [2] KLEMPNER S J, MYERS A P, CANTLEY L C. What a tangled web we weave: emerging resistance mechanisms to inhibition of the phosphoinositide 3-kinase pathway[J]. *Cancer Discovery*, 2013, 3(12): 1345-1354.
- [3] WANG T, KUSUDO T, TAKEUCHI T, *et al.* Evodiamine inhibits insulin-stimulated mTOR-S6K activation and IRS1 serine phosphorylation in adipocytes and improves glucose tolerance in Obese/Diabetic mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83264.
- [4] ENGELMAN J A, MUKOHARA T, ZEJNULLAHU K, *et al.* Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116(10): 2695-2706.
- [5] HERS I, VINCENT E E, TAVARÉ J M. Akt signalling in health and disease[J]. *Cellular Signalling*, 2011, 23(10): 1515-1527.
- [6] SHULTZ J C, GOEHE R W, WIJESINGHE D S, *et al.* Alternative splicing of Caspase-9 is modulated by the phosphoinositide 3-Kinase/Akt pathway via phosphorylation of SRp30a[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(22): 9185-9196.
- [7] GONG F, PENG X, SANG Y, *et al.* Dichloroacetate induces protective autophagy in LoVo cells: involvement of cathepsin D/thioredoxin-like protein 1 and Akt-mTOR-mediated signaling[J]. *Cell Death and Disease*, 2013, 4(11): e913.
- [8] HE Z Y, GAO Y, DENG Y X, *et al.* Lipopolysaccharide induces lung fibroblast proliferation through toll-like receptor 4

- signaling and the phosphoinositide3-kinase-akt pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35926.
- [9] ENOMOTO A, MURAKAMI H, ASAI N, *et al.* Akt/PKB regulates actin organization and cell motility via Girdin/APE[J]. *Developmental Cell*, 2005, 9(3): 389–402.
- [10] KITAMURA T, ASAI N, ENOMOTO A, *et al.* Regulation of VEGF-mediated angiogenesis by the Akt/PKB substrate girdin[J]. *Nature Cell Biology*, 2008, 10(3): 329–337.
- [11] FANG J, DING M, YANG L, *et al.* PI3K/PTEN/AKT signaling regulates prostate tumor angiogenesis[J]. *Cell Signal*, 2007, 19(12): 2487–2497.
- [12] INFANGER D W, CAO X, BUTLER S D, *et al.* Silencing nox4 in the paraventricular nucleus improves myocardial infarction-induced cardiac dysfunction by attenuating sympathoexcitation and perinfarct apoptosis[J]. *Circulation Research*, 2010, 106(11): 1763–1774.
- [13] DÍAZ R, GOYAL A, MEHTA S R, *et al.* Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Jama*, 2007, 298(20): 2399–2405.
- [14] SAKAMAKI J, DAITOKU H, UENO K, *et al.* Arginine methylation of BCL-2 antagonist of cell death (BAD) counteracts its phosphorylation and inactivation by Akt[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2011, 108(15): 6085–6090.
- [15] GARDINO A K, YAFFE M B. 14-3-3 proteins as signaling integration points for cell cycle control and apoptosis [J]. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2011, 22(7): 688–695.
- [16] HONG H J, LIU J C, CHEN P Y, *et al.* Tanshinone II A prevents doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis through Akt-dependent pathway[J]. *International Journal of Cardiology*, 2012, 157(2): 174–179.
- [17] SHULTZ J C, GOEHE R W, WIJESINGHE D S, *et al.* Alternative splicing of caspase-9 is modulated by the phosphoinositide 3-Kinase/Akt pathway via phosphorylation of SRp30a[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(22): 9185–9196.
- [18] MALEMUD C J, MILLER A H. Pro-inflammatory cytokine-induced SAPK/MAPK and JAK/STAT in rheumatoid arthritis and the new anti-depression drugs[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2008, 12(2): 171–183.
- [19] LU D Y, TANG C H, YEH W L, *et al.* SDF-1 α up-regulates interleukin-6 through CXCR4, PI3K/Akt, ERK, and NF- κ B-dependent pathway in microglia[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2009, 613(1): 146–154.
- [20] MATSUI T, TAO J, del MONTE F. Akt activation preserves cardiac function and prevents injury after transient cardiac ischemia *in vivo*[J]. *Circulation*, 2001, 104(3): 330–335.
- [21] WESTHOFF M A, FAHAM N, MARX D, *et al.* Sequential dosing in chemosensitization: targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in neuroblastoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83128.
- [22] CHEN Q H, GANAPATHY S, SINGH K P, *et al.* Resveratrol induces growth arrest and apoptosis through activation of FOXO transcription factors in prostate cancer cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15288.
- [23] POLESSKAYA O, WONG C, LEBRON L, *et al.* MLK3 regulates fMLP-stimulated neutrophil motility[J]. *Molecular Immunology*, 2014, 58(2): 214–222.
- [24] NEPAL S, PARK P H. Activation of autophagy by globular adiponection attenuates ethanol-induced apoptosis in HepG2 cells: involvement of AMPK/FoxO3A axis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1833(10): 2111–2125.
- [25] STANBOULY S, KIRSHENBAUM L A, JONES D L, *et al.* Sodium hydrogen exchange 1 (NHE-1) regulates connexin 43 expression in cardiomyocytes via reverse mode sodium calcium exchange and c-Jun NH2-terminal kinase-dependent pathways[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, 327(1): 105–113.
- [26] SHAO Z, BHATTACHARYA K, HSICH E, *et al.* c-Jun N-terminal kinases mediate reactivation of Akt and cardiomyocyte survival after hypoxic injury *in vitro* and *in vivo*[J]. *Circulation Research*, 2006, 98(1): 111–118.
- [27] MATSUI T, TAO J, del MONTE F. Akt activation preserves cardiac function and prevents injury after transient cardiac ischemia *in vivo*[J]. *Circulation*, 2001, 104(3): 330–335.
- [28] KIRWIN S M, MANOLAKOS A, BARNETT S S, *et al.* Tafazzin splice variants and mutations in Barth syndrome[J]. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2014, 111(1): 26–32.
- [29] HUANG F, FANG Z F, HU X Q, *et al.* Overexpression of miR-126 promotes the differentiation of mesenchymal stem cells toward endothelial cells via activation of PI3K/Akt and MAPK/ERK pathways and release of paracrine factors[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 394(9): 1223–1233.
- [30] POLESSKAYA O, WONG C, LEBRON L, *et al.* MLK3 regulates fMLP-stimulated neutrophil motility[J]. *Molecular Immunology*, 2014, 58(2): 214–222.
- [31] FU W, LIAO X, RUAN J, *et al.* Recombinant human erythropoietin preconditioning attenuates liver ischemia reperfusion injury through the phosphatidylinositol-3 kinase/AKT/endothelial nitric oxide synthase pathway[J]. *Journal of Surgical Research*, 2013, 183(2): 876–884.
- [32] WOHLSCHLAEGER J, SCHMITZ K J, PALATY J, *et al.* Roles of cyclooxygenase-2 and phosphorylated Akt (Thr308) in cardiac hypertrophy regression mediated by left-ventricular unloading[J]. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2007, 133(1): 37–43.
- [33] YING R, YUAN Y, QIN Y F, *et al.* The combination of L-4F and simvastatin stimulate cholesterol efflux and related proteins expressions to reduce atherosclerotic lesions in apoE knockout mice[J]. *Lipids Health Disease*, 2013, 12(1): 180.
- [34] HARRISON D E, STRONG R, SHARP Z D, *et al.* Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice[J]. *Nature*, 2009, 460(7253): 392–395.
- [35] CATALUCCI D, ZHANG D H, DESANTIAGO J, *et al.* Akt regulates L-type Ca²⁺ channel activity by modulating Cav1 α 1 protein stability[J]. *Journal of Cell Biology*, 2009, 184(6): 923–933.
- [36] CHEN Y, ZHAO J, DU J, *et al.* Hydrogen sulfide regulates cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake via K (ATP) channel and PI3K/Akt pathway[J]. *Life Science*, 2012, 91(7–8): 271–278.
- [37] KIM S J, ABDELLATIF M, KOUL S, *et al.* Chronic treatment with insulin-like growth factor I enhances myocyte contraction by upregulation of Akt-SERCA2a signaling pathway[J]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2008, 295(1): H130–135.
- [38] CATALUCCI D, ZHANG D H, DESANTIAGO J, *et al.* Akt regulates L-type Ca²⁺ channel activity by modulating Cav1 α 1 protein stability[J]. *Journal of Cell Biology*, 2009, 184(6): 923–933.
- [39] CATALUCCI D, LATRONICO M V, CECI M, *et al.* Akt increases sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ cycling by direct phosphorylation of phospholamban at Thr17[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(41): 28180–28187.
- [40] WANG H, ROBINSON R D, COPPOLA M, *et al.* The accuracy of interqual criteria in determining the need for observation versus hospitalization in emergency department patients with chronic heart failure[J]. *Critical Pathways in Cardiology*, 2013, 12(4): 192–196.
- [41] FRIJHOFF J, DAGNELL M, AUGSTEN M, *et al.* The mitochondrial reactive oxygen species regulator p66Shc controls PDGF-induced signaling and migration through protein tyrosine phosphatase oxidation[J]. *Free Radical Biology Medicine*, 2013, 68C: 268–277.
- [42] HUEBENER P, ABOU-KHAMIS T, ZYMEK P, *et al.* CD44 is critically involved in infarct healing by regulating the inflammatory and fibrotic response[J]. *Journal of Immunology*, 2008, 180(4): 2625–2633.