

· 综述 ·

多聚 ADP 核糖聚合酶-1 与糖尿病肾病

于菁 王秋月

【摘要】 多聚 ADP 核糖聚合酶-1 (PARP-1) 是多聚 ADP 核糖聚合酶家族中重要的成员之一, 在肾组织中广泛表达。近期研究发现, PARP-1 与糖尿病肾病的发生、发展关系密切, PARP-1 通过加重高糖氧化应激、促进慢性低度炎性反应、抑制组蛋白脱乙酰酶-1 活性、增强 Toll 样受体 4 活性、上调内皮素及内皮素受体的表达、诱导纤溶系统紊乱等参与糖尿病肾病的病理生理过程。而相关研究也证明 PARP-1 抑制剂在糖尿病肾病的发病过程中可起到一定的保护作用, 故 PARP-1 可能成为糖尿病肾病的新治疗靶点。

【关键词】 多聚 ADP 核糖聚合酶-1; 糖尿病肾病

Poly(ADP-ribose) polymerase-1 and diabetic nephropathy Yu Jing, Wang Qiuyue. Department of Endocrinology, The First Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Wang Qiuyue, Email: wqycmu@163.com

【Abstract】 As one of the important members of the poly (ADP-ribose) polymerase family, poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) is abundantly expressed in renal tissue. Recent studies have shown that there is a close relationship between PARP-1 and diabetic nephropathy. PARP-1 is involved in the pathologic process of diabetic nephropathy by increasing oxidative stress, promoting chronic low-grade inflammation, inhibiting Sirtuin-1 activity, enhancing Toll like receptor 4 activity, boosting endothelin and endothelial receptor as well as disordering fibrinolysis system. Related studies also have shown that PARP-1 inhibitors may play protective roles in the pathogenesis of diabetic nephropathy, which may be a new therapeutic target for diabetic nephropathy.

【Key words】 Poly (ADP-ribose) polymerase-1; Diabetic nephropathy

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35:409-412)

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最为常见的慢性并发症之一,也是导致终末期肾病的主要原因。DN的发病率逐年上升,其发病机制复杂至今尚未完全明了。多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)-1 是一种广泛分布于人体各组织的 DNA 修复酶及转录后修饰酶,通过催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)形成多聚腺苷二磷酸核糖(PARs)参与 DNA 损伤修复及细胞因子的修饰。近年来 PARP-1 与 DN 的关系得到了越来越多研究者的关注并取得重大进展,本文就 PARP-1 与 DN 关系进行综述。

1 PARP-1 的结构及功能

PARPs 又称 ADP 核糖转移酶,于 1963 年在动物肝组织提取物中发现,人体中含有 17 个 PARPs

家族成员。PARP-1 是最早发现的 PARPs 家族成员,其结构最为完整,由 1 014 个氨基酸构成,其相对分子质量为 116 000。PARP-1 共包含 3 个主要的结构域,分别是:(1)N 段的 DNA 结合域。(2)自身修饰域。(3)C 端催化域^[2-3]。

PARP-1 对 DNA 损伤敏感并参与 DNA 损伤修复。活化的 PARP-1 能够识别并结合于细胞核内损伤的 DNA 链,催化分解 NAD^+ 形成烟酰胺及 PARs。合成的 PARs 转移至细胞质中可以通过以下机制发挥生物学功能:(1)PARs 与细胞内因子结合修饰保持染色体稳定性,PARs 可以作为分子支架在 DNA 损伤过程中积聚修复因子,修复损伤的 DNA^[1]。(2)PARs 可与细胞内转录因子的谷氨酸残基结合后调节部分基因的转录。(3)PARs 与转录后分子结合后产生特定的三维结构,使得被结合的细胞因子发生空间结构的变化进而改变蛋白与蛋白之间的相互作用,形成发挥作用的亚型,通过调节泛素化、磷酸化、乙酰化等作用参与下游各种复杂的生命活动^[2]。(4)PARs 通过结合于 PARP-1 的 AMD 结

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.06.013

基金项目:辽宁省高等学校“高端人才队伍建设工程”(2014187);2011 年辽宁省“百千万人才工程”资助项目(2011377);辽宁省科技攻关计划项目(2011225017)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院内分泌科

通信作者:王秋月,Email:wqycmu@163.com

构域中的谷氨酸残基来抑制 PARP-1 自身的活性。PARP-1 的底物 NAD^+ 是体内传递质子的辅酶,在线粒体氧化呼吸作用起着核心枢纽作用。病理情况下 PARP-1 过度激活, NAD^+ 被过度消耗,使细胞 ATP 生成减少,能量代谢障碍甚至死亡^[3]。

2 PARP-1 与 DN

Shevalye 等^[4]研究发现,PARP-1 基因缺失的小鼠尿白蛋白排泄率较野生型小鼠低,转化生长因子- β 及蛋白质氧化损伤的指标硝基酪氨酸也较低,对两组小鼠肾组织免疫组化染色分析也提示 PARP-1 基因缺失小鼠的足细胞损伤消失数量少于野生型小鼠,提示 PARP-1 基因缺失小鼠可以部分缓解 DN 的发生。而印度近来一项对 317 例 2 型糖尿病患者(其中 DN 患者 155 例)的流行病学调查结果显示,PARP-1 基因多态性与 DN 有着重要的相关性,有望成为预测 2 型糖尿病患者 DN 发生的一项重要生物学指标^[5]。Drel 等^[6]研究发现,PARP-1 在 1 型糖尿病早期肾脏皮质中大量表达,是 1 型糖尿病肾病的早期特征性改变。而 Shevalye 等^[7]研究表明,经过 26 周的药理性抑制 PARP-1 的活性之后,在小鼠尿微量白蛋白明显降低的同时,肾皮质各炎症反应及纤维化因子的含量亦降低,从而表明 PARP-1 在晚期 1 型糖尿病大鼠 DN 发病中也起着重要的作用。因此可以推测,高糖环境下 PARP-1 活性增强,在 DN 的发生过程中起着十分重要的作用。

3 PARP-1 参与 DN 的相关机制

3.1 PARP-1 与高糖氧化应激 糖尿病高糖环境下,糖酵解途径活性增加,激活了 4 个重要的分支代谢通路(多元醇途径、氨基己糖途径、蛋白激酶 C 途径及非酶糖基化终末产物途径),导致机体内正常氧化还原动态平衡被打破,产生大量活性氧簇^[8]。PARP-1 作为转录活性因子,可促进内皮细胞内的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)基因表达产生大量一氧化氮^[9]。细胞内的活性氧簇与一氧化氮作用后形成具有强烈氧化作用的过氧亚硝酸盐,造成包括 DNA 在内的生物大分子氧化损伤而激活 PARP-1。此外,合成的 PARs 可以通过与糖酵解途径中的关键酶甘油醛-3-磷酸脱氢酶结合并抑制其活性而阻止糖酵解向前继续进行,使得上游 4 条代谢旁路产物在肾组织中积累,促进 DN 的发生、发展^[10]。而 Nakajima 等^[11]研究发现,甘油醛-3-磷酸脱氢酶可以向核内转移并与 PARP-1 结合,增强后者的活性。如此循环反复,PARP-1 通过加重高糖氧化应激状态

参与 DN 的病理过程。

3.2 PARP-1 与慢性低度炎症反应 近年来认为慢性低度炎症反应状态与 DN 关系密切,其中核因子- κB 及转录活化因子蛋白 1 是诱导前炎症反应因子表达的中枢调节器。Kassan 等^[12]研究认为,PARP-1 是核因子- κB 及转录活化因子蛋白 1 的协同分子,其可通过促进二者的活化介导大量前炎症反应因子的合成。而 Qin 等^[13]研究发现,低剪切力应激时细胞内 PARP-1 活性及 PARs 数量增加,应用 PARP-1 抑制剂可抑制核因子- κB 的活性而减轻低剪切力应激导致的 iNOS 及细胞间黏附分子 1 的表达,而 iNOS 及细胞间黏附分子 1 在 DN 的发生过程中作用确切。Sun 等^[14]研究发现,加入白细胞介素(IL)-1 β 处理的单核细胞内 PARP-1、IL-1 受体、肿瘤坏死因子 α 及 iNOS 的表达均增加,而抑制 PARP-1 可抑制 IL-1 受体及基质金属蛋白酶 9 的表达,增加组织基质金属蛋白酶抑制剂-1 的表达。而基质金属蛋白酶 9 在肾脏细胞外基质沉积过程意义重大。由此可以推测 PARP-1 可以通过促进糖尿病时的慢性低度炎症反应状态,参与 DN 的病理过程。

3.3 PARP-1 与组蛋白脱乙酰酶-1(SIRT-1)

SIRT-1 是一种依赖 NAD^+ 的组蛋白脱乙酰酶。Hasegawa 等^[15]研究发现 SIRT-1 在肾小管近端小管上皮表达活性的降低早于微量白蛋白尿的发生。Papadimitriou 等^[16]研究发现,SIRT-1 活性减低在 DN 的细胞外基质沉积过程中起着十分重要的作用,高糖环境下 PARP-1 活化伴随着 SIRT-1 活性的降低及 NADPH 氧化酶 4(NOX4)表达活性增加,进而激活转化生长因子 β 通路,促进细胞外基质沉积。 NAD^+ 是 SIRT-1 不可替代的底物,细胞内 NAD^+ 水平受 PARP-1 及 SIRT-1 共同的调节。PARP-1 过度活化导致的 NAD^+ 消耗可以抑制 SIRT-1 的活性,而 SIRT-1 去乙酰化活性下降可以激活细胞内的凋亡过程,故 PARP-1 通过间接抑制 SIRT-1 活性促进细胞凋亡^[17]。由此认为 PARP-1 通过竞争底物 NAD^+ ,间接抑制 SIRT-1 的活性,从而参与 DN 的发生。

3.4 PARP-1 与 Toll 样受体(TLR)-4 TLR-4 是 TLRs 中最关键的成员。核因子- κB 已被证明是 TLR-4 的下游核转录调节因子。Zerfaoui 等^[18]通过对 TLR-4 刺激下平滑肌细胞培养的研究中发现,通过各种方法抑制 PARP-1 活性后可以抑制 TLR-4 刺激下细胞中 p65-核因子- κB 向核内的转移。高迁移率蛋白-1(HMGB-1)是 TLR-4 的激动型配体之一,通过与 TLR-4 结合可以激活下游炎症反应通路。Qin

等^[19]研究证明,人脐静脉内皮细胞中低剪切力应激可以诱导 HMGB-1 由核内向胞质中转移并可诱导 PARP-1 表达增加,而抑制 PARP-1 活性可以抑制 TLR-4 的表达及 HMGB-1 向核内转移,证明 PARP-1 在 HMGB-1 的转移及 TLR-4 的表达中起着十分重要的作用。由此可以推测 PARP-1 通过增强 TLR-4 介导的炎症反应通路参与 DN 的发生。

3.5 PARP-1 与内皮系统 内皮系统紊乱在 DN 的系膜增生、肾小球滤过率增加、蛋白尿、肾小球硬化、肾小球间质纤维化等过程中均起着一定的作用,高糖环境下内皮素-1 表达增加会加重血流动力学紊乱。内皮素-1 及其受体的过量表达,导致血管内皮细胞舒缩功能障碍,而 PARP-1 在高糖诱导的内皮系统功能紊乱过程中有一定的作用^[20]。PARP-1 不仅作为连接组蛋白乙酰化酶 P300 及转录活化因子蛋白 1 的特异性转录激活蛋白(c-Jun)的桥梁,而且作为核因子- κ B 活化的重要协同因子,促进内皮素-1、血管内皮生长因子及纤维连接蛋白的表达^[12,21]。Minchenko 等^[22]研究证明,特异性抑制 PARP-1 后可以不同程度的减少肾皮质内皮素-1 及内皮素受体表达。Chiu 等^[23]研究也发现,糖尿病高糖环境下氧化应激及 PARP-1 的活性增加通过过度刺激内皮素-1 的产生,参与 DN 的发生,而药物或基因敲除抑制 PARP-1 的活性后可以抑制该过程中相关的基因表达。由此可见 PARP-1 通过上调内皮素-1 及内皮素受体在糖尿病血管并发症中起着十分重要的作用。

3.6 PARP-1 与纤溶系统 组织型纤溶酶原激活剂(tPA)和纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)是纤溶系统中非常关键的一对活性物质,纤溶系统活性的调节主要决定于 tPA/PAI-1 比值。正常状态下血浆 tPA 和 PAI-1 活性处于动态平衡,在调节血流通畅中起着非常重要的作用,高糖环境下纤溶活性的下降使纤维蛋白清除障碍,血管的狭窄甚至堵塞,使血管内皮受损。肾组织局部 tPA 和 PAI-1 的失衡将导致纤维蛋白沉积及基质降解障碍,PAI-1 含量增加且 tPA 含量减少是 DN 细胞外基质沉积的原因之一,目前发现高糖环境下肾皮质 PAI-1 基因表达明显增加^[24]。而高糖环境下糖基化终末产物途径激活也可使系膜细胞中 PAI-1 基因表达增加,细胞外基质分解减少,促进细胞外基质沉积以及 DN 发展。Zhu 等^[25]研究发现,高糖环境下加入 PARP-1 抑制剂后可以减轻血管紧张素 II 介导的大鼠系膜细胞 PAI-1 的表达。由此可以推测 PARP-1 抑制剂可以

通过改善 tPA/PAI-1 的比值,延缓 DN 的发展。

4 结语

PARP-1 通过多种途径参与了 DN 的发生过程,故抑制 PARP-1 的活性在未来 DN 治疗过程中有着十分重要的意义。多项基础实验已经明确显示了 PARP-1 抑制剂对于 DN 的保护作用,为未来的 DN 防治提供了新的治疗靶点。Veliparib 及 olaparib 是 PARP-1 特异性抑制剂。Olaparib 目前在乳腺癌抑癌基因(BRCA1、BRCA2)突变的卵巢癌患者治疗中已处于临床试验阶段^[26]。而 olaparib 在内毒素诱导的急性肾脏损伤有着重要的保护作用,美国食品药品监督管理局目前已批准将其应用于急性肾损伤临床试验^[27]。相信随着 PARP-1 与 DN 关系研究的不断深入及临床试验证据的不断积累,PARP-1 抑制剂会成为 DN 治疗的新策略。

参 考 文 献

- [1] Ryu KW, Kim DS, Kraus WL. New facets in the regulation of gene expression by ADP-ribosylation and poly(ADP-ribose) polymerases[J]. Chem Rev, 2015, 115(6):2453-2481.
- [2] Gibson BA, Kraus WL. New insights into the molecular and cellular functions of poly(ADP-ribose) and PARPs[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(7):411-424.
- [3] Bai P, Nagy L, Fodor T, et al. Poly(ADP-ribose) polymerases as modulators of mitochondrial activity[J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26(2):75-83.
- [4] Shevalye H, Maksimchyk Y, Watcho P, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) gene deficiency alleviates diabetic kidney disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802(11):1020-1027.
- [5] Narni P, Ponnaluri KC, Siraj M, et al. Polymorphisms in oxidative stress pathway genes and risk of diabetic nephropathy in South Indian type 2 diabetic patients[J]. Nephrology (Carlton), 2014, 19(10):623-629.
- [6] Drel VR, Xu W, Zhang J, et al. Poly(Adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase inhibition counteracts multiple manifestations of experimental type 1 diabetic nephropathy[J]. Endocrinology, 2009, 150(2):5273-5283.
- [7] Shevalye H, Stavniichuk R, Xu W, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition counteracts multiple manifestations of kidney disease in long-term streptozotocin-diabetic rat model[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79(7):1007-1014.
- [8] Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic kidney disease: pathophysiology and therapeutic targets[J]. J Diabetes Res, 2015, 2015:697010.
- [9] Czapski GA, Adamczyk A, Strosznajder RP, et al. Expression and activity of PARP family members in the hippocampus during systemic inflammation; their role in the regulation of prooxidative genes[J]. Neurochem Int, 2013, 62(5):664-673.
- [10] Du X, Matsumura T, Edelstein D, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells[J]. J Clin

- Invest, 2003,112(7):1049-1057.
- [11] Nakajima H, Kubo T, Ihara H, et al. Nuclear-translocated glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase promotes poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation during oxidative/nitrosative stress in stroke[J]. J Biol Chem, 2015, 290(23):14493-14503.
- [12] Kassan M, Choi SK, Galín M, et al. Enhanced NF- κ B activity impairs vascular function through PARP-1-, SP-1-, and COX-2-dependent mechanisms in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2013, 62(6):2078-2087.
- [13] Qin WD, Wei SJ, Wang XP, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 inhibition protects against low shear stress induced inflammation[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(1):59-68.
- [14] Sun Y, Zhou L, Lv D, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 inhibition prevents interleukin-1 β -induced inflammation in human osteoarthritic chondrocytes[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2015, 47(6):422-430.
- [15] Hasegawa K, Wakino S, Simic P, et al. Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes [J]. Nat Med, 2013, 19(11):1496-1504.
- [16] Papadimitriou A, Silva KC, Peixoto EB, et al. Theobromine increases NAD⁺/Sirt-1 activity and protects the kidney under diabetic conditions[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 308(3):F209-F225.
- [17] Wang S, Yang X, Lin Y, et al. Cellular NAD depletion and decline of SIRT1 activity play critical roles in PARP-1-mediated acute epileptic neuronal death *in vitro*[J]. Brain Res, 2013, 1535:14-23.
- [18] Zerfaoui M, Errami Y, Naura AS, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 is a determining factor in Crml-mediated nuclear export and retention of p65 NF- κ B upon TLR4 stimulation [J]. J Immunol, 2010, 185(3):1894-1902.
- [19] Qin WD, Mi SH, Li C, et al. Low shear stress induced HMGB1 translocation and release via PECAM-1/PARP-1 pathway to induce inflammation response [J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0120586.
- [20] Xu B, Chiu J, Feng B, et al. PARP activation and the alteration of vasoactive factors and extracellular matrix protein in retina and kidney in diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2008, 24(5):404-412.
- [21] Kim BK, Im JY, Han G, et al. p300 cooperates with c-Jun and PARP-1 at the p300 binding site to activate RhoB transcription in NSC126188-mediated apoptosis [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 839(5):364-373.
- [22] Minchenko AG, Stevens MJ, White L, et al. Diabetes-induced overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the rat renal cortex is mediated via poly(ADP-ribose) polymerase activation [J]. FASEB J, 2003, 17(11):1514-1516.
- [23] Chiu J, Xu BY, Chen S, et al. Oxidative stress-induced, poly(ADP-ribose) polymerase-dependent upregulation of ET-1 expression in chronic diabetic complications [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2008, 86(6):365-372.
- [24] Małgorzewicz S, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Plasminogen activator inhibitor-1 in kidney pathology (Review) [J]. Int J Mol Med, 2013, 31(3):503-510.
- [25] Zhu H, Jiang Z, Lei P, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 mediates angiotensin II-induced expression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibronectin in rat mesangial cells[J]. Kidney Blood Press Res, 2011, 34(5):320-327.
- [26] Coleman RL, Sill MW, Bell-McGuinn K, et al. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation - An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study [J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(3):386-391.
- [27] Kapoor K, Singla E, Sahu B, et al. PARP inhibitor, olaparib ameliorates acute lung and kidney injury upon intratracheal administration of LPS in mice[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 400(1-2):153-162.

(收稿日期:2015-04-29)