

基础研究

· 综述 ·

p53 与物质能量代谢的关系

项芬芬 张学梅 高英慧 冯一丹 段薇

【摘要】 p53 是肿瘤抑制基因,也是参与调节各种反应的转录因子,其表达的蛋白是一种能够激活或者抑制下游基因转录的核蛋白。由于细胞种类、应激状态、所处环境以及细胞内 p53 表达状态的不同,p53 通过多种不同的细胞通路来参与调节糖代谢、脂代谢、能量代谢,甚至与代谢性疾病的发生有一定的关系。

【关键词】 p53;葡萄糖代谢;脂代谢;能量代谢;代谢性疾病

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目(2012BAK25B00)

Relationship between p53 and material, energy metabolism Xiang Fenfen*, Zhang Xuemei, Gao Yinghui, Feng Yidan, Duan Wei. * Department of Endocrinology, The Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China

Corresponding author: Duan Wei, Email: duanwei34@hotmail.com

【Abstract】 p53 is not only a tumor suppressor but also a transcription factor which involved in regulating different kinds of reaction. The expression of p53 is a kind of nucleoprotein which can activate or inhibit a variety of down-stream gene's transcription. Because of different kinds, states, environment of cells, and the state of p53 expression in cells, p53 participates in a variety of cellular pathways to regulate glucose metabolism, lipid metabolism, energy metabolism, even metabolic disease.

【Key words】 p53; Glucose metabolism; Lipid metabolism; Energy metabolism; Metabolic diseases

Fund program: National Technology R&D Program for the 12th five year plan(2012BAK25B00)

p53 是序列特异性转录因子,通过激活或者抑制靶基因的表达,调节各种下游效应。DNA 损伤、端粒消减、原癌基因激活、缺氧、局部缺血、正常生长信号消失及细胞核仁功能破坏等均可激活 p53, p53 被激活后可促进细胞分化、衰老、DNA 修复、阻止新生血管行成、诱导细胞周期停滞和细胞凋亡^[1]。然而近期研究也发现,p53 通过调节多种代谢途径,包括维持糖酵解和氧化磷酸化平衡、限制活性氧簇的产生等,增强细胞对各种代谢应激的适应性,有助于细胞的存活。p53 氨基末端磷酸化作用能够增强其与乙酰基转移酶之间的相互作用,建立磷酸化、乙酰化级联反应,使 p53 活性增强。p53 翻译后的修饰不仅包括磷酸化和乙酰化,还包括泛素化、类泛素化、

甲基化、糖基化、羟基化、ADP 核糖基化和肽基脯氨酰基异构化作用,这些翻译后修饰与 p53 和其他多种蛋白结合、调节亚细胞定位、维持 p53 稳定性及调节转录有关。p53 不仅在细胞面对各种内、外刺激时维持细胞平衡起重要作用,还通过转录调节代谢相关基因,参与糖代谢、脂代谢、能量代谢,并与代谢性疾病的发生相关联。

1 p53 与糖代谢

1.1 p53 与糖酵解及有氧氧化 p53 不仅在肿瘤的发生过程中起重要的防御作用,而且在调节代谢应激和糖代谢过程中也起重要作用。p53 通过调节靶基因转录,减少糖酵解,促进氧化磷酸化,进而阻止肿瘤细胞形成;p53 基因突变或缺失后能促进糖酵解,这与 p53 参与多种不同的细胞通路有关。p53 通过调节一系列影响代谢过程和代谢产物的基因表达来影响代谢途径。p53 能够增加细胞色素 C 氧化酶 2 (SCO2)、谷氨酰胺酶 2 (GLS2)、p53 细胞凋亡调节

器、葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 1、GLUT4、肿瘤蛋白 53 诱导糖酵解和细胞凋亡调节器 (TIGAR) 的表达, 减少磷酸葡萄糖变位酶的表达, 抑制糖酵解^[2]。

在葡萄糖缺乏的时候, 细胞核质的苹果酸脱氢酶可以与 p53 相结合, 并激活 p53 发挥其保护作用。当肿瘤细胞营养供应充分时, 增加葡萄糖的代谢能够促进 GLUT1 和己糖激酶的表达, 抑制 p53 的活性^[3]。p53 通过抑制丙酮酸脱氢酶激酶 2 转录, 促进丙酮酸转化为乙酰辅酶 A 而不是乳酸^[4]。另外, p53 可激活 GLS2, 从而促进谷氨酰胺转化为谷氨酸, 增加三羧酸循环中关键产物 α -酮戊二酸的产生, 促进氧化磷酸化^[5]。

1.2 p53 与磷酸戊糖途径 磷酸戊糖途径是代谢过程中提供 NADPH 的一个关键途径, 而 NADPH 是抗氧化剂, 对产生谷胱甘肽、脂质合成、核苷酸重新合成非常重要。一方面, p53 蛋白通过诱导 TIGAR 基因转录, 减少细胞内 2, 6-二磷酸果糖的浓度, 降低磷酸果糖激酶 1 的活性, 从而使糖代谢进入磷酸戊糖途径, 并且能够减少细胞内活性氧簇的总体水平, 限制氧化应激诱导的细胞凋亡^[6]。另一方面, 研究表明在肿瘤细胞内, p53 可通过抑制葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 的活性而参与调控磷酸戊糖途径, 后者是磷酸戊糖途径的限速酶^[7]。

1.3 p53 与糖原代谢 糖原合成激酶-3 (GSK-3) 与糖原代谢有关, 参与精神性疾病、神经退行性疾病、糖尿病和肿瘤等多种疾病的病理生理过程^[8]。p53 能够调节 GSK-3 的水平^[9]。研究表明, 小鼠在游泳或者跑步机跑步时, 肌糖原浓度降低, p53 磷酸化增加, 表明 p53 与糖原之间可能存在信号联系^[10]。研究表明, 当肌肉收缩时, p53 丝氨酸磷酸化激活后, 使丝裂原活化蛋白激酶和 (或) p38 丝裂原活化蛋白激酶磷酸化, 打破细胞能量代谢平衡: 包括增加细胞机械应力、 Ca^{2+} 、AMP/ATP 比例、活性氧簇, 减少糖原^[11]。

1.4 p53 与糖异生 葡萄糖稳态主要由肠道对葡萄糖的吸收、糖异生以及外周组织对葡萄糖的利用共同维持。p53 在哺乳动物细胞内参与调节糖异生, 当血糖浓度降低时能够激活肝糖异生, 释放葡萄糖入血, 维持体内葡萄糖平衡。p53 一方面通过诱导糖异生相关基因 G6PC、PCK2 的表达, 以及糖异生相关蛋白 GK、AQP3、AQP9、GOT1 的合成, 参与调节糖异

生^[12]。另一方面, p53 能够激活依赖 NAD^+ 脱乙酰酶 SIRT6 基因的表达, 后者与叉头框蛋白 1 相互作用, 使叉头框蛋白 1 脱乙酰化, 然后在转录水平降低磷酸希醇式丙酮酸羧激酶 1 和葡萄糖-6-磷酸酶的表达, 抑制糖异生^[13]。另有研究报道, p53 活化后能够诱导端粒功能紊乱, 下调糖异生作用^[14]。

2 p53 与脂代谢

p53 不仅参与调控葡萄糖代谢, 还能通过调节相关基因的表达促进脂肪酸的分解代谢。p53 激活丙二酰辅酶 A 脱羧酶, 刺激丙二酰辅酶 A 的转化, 提高肉碱棕榈酰转移酶 (CPT) 的活性; 并能增加线粒体对脂肪酸的摄取, 促进游离脂肪酸进入线粒体基质, 通过 β 氧化使游离脂肪酸氧化成乙酰辅酶 A, 促进线粒体有氧呼吸, 核糖体-双微粒体-p53 信号通路共同参与调节脂质稳态^[15]。在机体葡萄糖供应不足时, 一方面 p53 通过调节羧基乙酸甲基转移酶的表达, 参与调节脂肪酸的氧化供能^[16]。另一方面, p53 能够诱导脂联素基因表达, 与过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α (PGC-1 α) 和过氧化物酶体增殖物活化受体 α 相互作用, 诱导与脂肪酸氧化相关基因的表达并抑制脂肪酸的合成^[17]。p53 能诱导肉碱氧位甲基转移酶、CPT1A 和 CPT1C 的表达, 肉碱氧位甲基转移酶促进脂肪酸从过氧化物酶体中转运至线粒体进行氧化, CPT1 促进脂肪酸与肉毒碱结合转运至线粒体内进行氧化。此外, p53 诱导细胞色素 P450 4F2 和 4F3 的表达, 促进长链脂肪酸的 ω 氧化及 β 氧化^[18]。

脂肪酸的合成需要 NADPH, p53 抑制 NADPH 合成的关键酶 G6PD 的活性, 从而抑制 NADPH 的产生, 最终抑制脂肪酸的合成^[19]。p53 还通过抑制固醇调节元件结合蛋白 1c 基因表达, 抑制脂肪酸的合成^[20]。

3 p53 与能量代谢

p53 在能量代谢方面起重要作用, 它通过激活靶基因 SCO2, 调节细胞进行有氧呼吸, 并且能够聚集细胞色素 C 氧化酶复合体, 降低有氧呼吸过程中的耗氧量, 产生更多的 ATP。p53 不仅参与调节 TIGAR 抑制糖酵解, 而且也参与调节 SCO2 增加有氧呼吸, 如果细胞缺乏功能性 p53, 那么细胞会有从有氧呼吸转变为糖酵解为细胞供能降低耗氧量^[21]。线

粒体主要参与细胞糖酵解、三羧酸循环、氧化磷酸化等新陈代谢过程,决定细胞的氧化还原稳态。p53 参与调节与线粒体新陈代谢,与呼吸有关的细胞质基质蛋白和线粒体蛋白功能,还能影响线粒体完整性、功能及线粒体内活性氧簇的产生,参与细胞内氧化还原稳态^[22]。研究报道,p53 能够诱导 PGC-1 α ,而 PGC-1 α 参与调控与能量代谢有关的转录因子,从而调节线粒体的生物功能^[23]。寡霉素敏感蛋白是 p53 在线粒体中一个伴侣蛋白,而寡霉素敏感蛋白是 F₁F₀-ATP 合成酶复合体的一个组成部分,这个复合体参与调节内膜呼吸链中的电子传递以产生质子梯度,使 ADP 转化为 ATP^[24]。p53 能够增加 GLS2 的表达,从而增加谷氨酸和 α -酮戊二酸的水平,增强线粒体呼吸作用和 ATP 的产生。

当机体葡萄糖供应不足时,线粒体中脂肪酸氧化供应 ATP 起重要作用,而此时 p53 会促进脂肪酸氧化,发挥对机体的保护作用。核糖体-双微粒体-p53 在营养缺乏的时候对细胞能量平衡起关键作用,机体营养缺乏可诱导脂肪细胞分解产生游离脂肪酸,进入肝脏直接供能或为形成酮体做准备,在正常小鼠肝脏中,能量缺乏会导致核糖体应激抑制 rRNA 的形成,激活 p53 诱导丙二酰辅酶 A 脱羧酶的表达。正常细胞营养受限时,p53 能够促进分解代谢,保持细胞的能量供应以维持细胞活力^[25]。

4 p53 与代谢性疾病

2 型糖尿病是一种代谢性疾病,常伴随有代谢组织的慢性炎性反应,肥胖和营养过剩是其发生、发展的主要危险因素,它的发病与胰岛素抵抗有密切关系,但是仅有胰岛素抵抗,而胰岛 β 细胞通过有限的细胞增殖和增加胰岛素分泌的代偿,尚能维持葡萄糖稳态,不足以引起 2 型糖尿病的发生^[26]。糖尿病所表现高水平的氧化应激引起细胞氧化损伤,尤其是对肝脏、肾脏和胰腺的损伤。高血糖主要通过 p19/p53、p16/pRb 引起内皮细胞衰老,p53、p16 可进一步激活 p21,随即激活视网膜母细胞瘤蛋白 Rb,阻止启动子增殖,关闭转录因子 E2F 靶基因,诱导细胞生长停滞和衰老^[27]。高胰岛素血症和高血糖所引起的胰岛 β 细胞功能衰竭与 DNA 双链断裂和 p53 有关,但是具体机制尚不明确。细胞膜钾通道去极化、钙调磷酸酶信号通道、DNA 断裂、p53 都与胰

岛 β 细胞对葡萄糖毒性反应有关^[28]。在大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞内转染 p53 siRNA 于硒代胱氨酸衍生物培养基中培养,发现硒代胱氨酸衍生物阻止活性氧簇蓄积使 p53 磷酸化,部分抑制高糖对细胞的损害,延长细胞生存周期,减少细胞凋亡,表明 p53 在此过程中起重要作用^[29]。

高脂血症是心血管疾病和脑血管疾病的重要危险因素。p53 在动脉粥样硬化斑块形成之前已经被激活,其激活后能够阻止血管平滑肌细胞的异常增殖和巨噬细胞的异常聚集,而 p53 过表达会降低一氧化氮的生物利用度而引起内皮细胞功能紊乱;低生理水平的 p53 能够促进抗氧化基因表达,阻止高脂因素或高胆固醇饮食所引起的血管异常反应和血胆固醇水平升高,对血管内皮细胞起保护作用^[30]。

综上所述,p53 不仅是一个通过调节细胞周期停滞、细胞凋亡以及 DNA 修复的肿瘤抑制因子,还参与调节细胞增殖、生长、DNA 修复、细胞凋亡、细胞生存、分化、衰老、干细胞基因遗传、新陈代谢和细胞运动,并且还参与调节各种基因的转录,参与调节机体糖代谢、脂代谢、能量代谢以及代谢性疾病。p53 参与调节的各种不同靶基因所引起的反应可能会因为细胞的种类、应激状况及细胞所处环境不同而有所不同,但是不断加深 p53 在代谢过程中所起作用的认识,可能会为临床治疗代谢性疾病尤其是 2 型糖尿病和高脂血症以及因此引起的动脉粥样硬化提供新的治疗靶点和思路。

参 考 文 献

- [1] Ryan KM, Phillips AC, Vousden KH. Regulation and function of the p53 tumor suppressor protein[J]. Curr Opin Cell Biol, 2001, 13(3):332-337. DOI:10.1016/S0955-0674(00)00216-7.
- [2] Dai Q, Yin Y, Liu W, et al. Two p53-related metabolic regulators, TIGAR and SCO2, contribute to oroxylin A-mediated glucose metabolism in human hepatoma HepG2 cells [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(7):1468-1478. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.04.015.
- [3] Vousden KH, Ryan KM. p53 and metabolism[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(10):691-700. DOI: 10.1038/nrc2715.
- [4] Contractor T, Harris CR. p53 negatively regulates transcription of the pyruvate dehydrogenase kinase Pdk2 [J]. Cancer Res, 2012, 72(2):560-567. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1215.
- [5] Hu W, Zhang C, Wu R, et al. Glutaminase 2, a novel p53 target gene regulating energy metabolism and antioxidant function [J].

- Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107 (16) : 7455-7460. DOI: 10.1073/pnas.1001006107.
- [6] Iwao C, Shidoji Y. Upregulation of energy metabolism-related, p53-target TIGAR and SCO2 in HuH-7 cellswith p53 mutation by geranylgeranoic acid treatment [J]. Biomed Res, 2015, 36 (6) : 371-381. DOI: 10.2220/biomedres.36.371.
- [7] Xiao WJ, Ma T, Ge C, et al. Modulation of the pentose phosphate pathway alters phase I metabolism of testosterone and dextromethorphan in HepG2 cells [J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36 (2) : 259-267. DOI: 10.1038/aps.2014.137.
- [8] Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) : inflammation, diseases, and therapeutics [J]. Neurochem Res, 2007, 32 (4-5) : 577-595. DOI: 10.1007/s11064-006-9128-5.
- [9] Kim NH, Cha YH, Kang SE, et al. p53 regulates nuclear GSK-3 levels through miR-34-mediated Axin2 suppression in colorectal cancer cells [J]. Cell Cycle, 2013, 12 (10) : 1578-1587. DOI: 10.4161/cc.24739.
- [10] Camera DM, Hawley JA, Coffey VG. Resistance exercise with low glycogen increases p53 phosphorylation and PGC-1 α mRNA in skeletal muscle [J]. Eur J Appl Physiol, 2015, 115 (6) : 1185-1194. DOI: 10.1007/s00421-015-3116-x.
- [11] Tam BT, Siu PM. Autophagic cellular responses to physical exercise in skeletal muscle [J]. Sports Med, 2014, 44 (5) : 625-640. DOI: 10.1007/s40279-013-0140-z.
- [12] Goldstein I, Yizhak K, Madar S, et al. p53 promotes the expression of gluconeogenesis-related genes and enhances hepatic glucose production [J]. Cancer Metab, 2013, 1 (1) : 9. DOI: 10.1186/2049-3002-1-9.
- [13] Zhang P, Tu B, Wang H, et al. Tumor suppressor p53 cooperates with SIRT6 to regulate gluconeogenesis by promoting FoxO1 nuclear exclusion [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111 (29) : 10684-10689. DOI: 10.1073/pnas.1411026111.
- [14] Sahin E, Colla S, Liesa M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise [J]. Nature, 2011, 470 (7334) : 359-365. DOI: 10.1038/nature09787.
- [15] Liu Y, He Y, Jin A, et al. Ribosomal protein-Mdm2-p53 pathway coordinates nutrient stress with lipid metabolism by regulating MCD and promoting fatty acid oxidation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111 (23) : E2414-E2422. DOI: 10.1073/pnas.1315605111.
- [16] Assaily W, Rubinger DA, Wheaton K, et al. ROS-mediated p53 induction of Lpin1 regulates fatty acid oxidation in response to nutritional stress [J]. Mol Cell, 2011, 44 (3) : 491-501. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.038.
- [17] Goldstein I, Rotter V. Regulation of lipid metabolism by p53-fighting two villains with one sword [J]. Trends Endocrinol Metab, 2012, 23 (11) : 567-575. DOI: 10.1016/j.tem.2012.06.007.
- [18] Goldstein I, Ezra O, Rivlin N, et al. p53, a novel regulator of lipid metabolism pathways [J]. J Hepatol, 2012, 56 (3) : 656-662. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.022.
- [19] Jiang P, Du W, Wang X, et al. p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13 (3) : 310-316. DOI: 10.1038/ncb2172.
- [20] Wang L, Jiang Z, Lei XG. Knockout of SOD1 alters murine hepatic glycolysis, gluconeogenesis, and lipogenesis [J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53 (9) : 1689-1696. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.570.
- [21] Li H, Jogl G. Structural and biochemical studies of TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator) [J]. J Biol Chem, 2009, 284 (3) : 1748-1754. DOI: 10.1074/jbc.M807821200.
- [22] Wang DB, Kinoshita C, Kinoshita Y, et al. p53 and mitochondrial function in neurons [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842 (8) : 1186-1197. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.12.015.
- [23] Aquilano K, Baldelli S, Pagliei B, et al. p53 orchestrates the PGC-1 α -mediated antioxidant response upon mild redox and metabolic imbalance [J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 18 (4) : 386-399. DOI: 10.1089/ars.2012.4615.
- [24] Bergeaud M, Mathieu L, Guillaume A, et al. Mitochondrial p53 mediates a transcription-independent regulation of cell respiration and interacts with the mitochondrial F₁F₀-ATP synthase [J]. Cell Cycle, 2013, 12 (17) : 2781-2793. DOI: 10.4161/cc.25870.
- [25] Maddocks OD, Vousden KH. Metabolic regulation by p53 [J]. J Mol Med (Berl), 2011, 89 (3) : 237-245. DOI: 10.1007/s00109-011-0735-5.
- [26] Song Y, Wan X, Gao L, et al. Activated PKR inhibits pancreatic β -cell proliferation through sumoylation-dependent stabilization of P53 [J]. Mol Immunol, 2015, 68 (2 Pt A) : 341-349. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.09.007.
- [27] Yin Z, Fan L, Huang G, et al. The possible role of ribosomal protein S6 kinase 4 in the senescence of endothelial progenitor cells in diabetes mellitus [J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11 : 12. DOI: 10.1186/1475-2840-11-12.
- [28] Tornovsky-Babeay S, Dadon D, Ziv O, et al. Type 2 diabetes and congenital hyperinsulinism cause DNA double-strand breaks and p53 activity in β cells [J]. Cell Metab, 2014, 19 (1) : 109-121. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.11.007.
- [29] Wang K, Fu XY, Fu XT, et al. DSePA antagonizes high glucose-induced neurotoxicity: evidences for DNA damage-mediated p53 phosphorylation and MAPKs and AKT pathways [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53 (7) : 4363-4374. DOI: 10.1007/s12035-015-9373-1.
- [30] Leblond F, Poirier S, Yu C, et al. The anti-hypercholesterolemic effect of low p53 expression protects vascular endothelial function in mice [J]. PLoS One, 2014, 9 (3) : e92394. DOI: 10.1371/journal.pone.0092394.

(收稿日期: 2016-06-02)