

DOI: 10.13376/j.cbbs/2021054

文章编号: 1004-0374(2021)04-0512-06

# TIGAR在脑缺血中作用的研究进展

赵航<sup>1</sup>, 陈静<sup>1</sup>, 杨丹丹<sup>1,2\*</sup>

(1 三峡大学医学院, 宜昌 443002; 2 三峡大学第二人民医院, 宜昌 443002)

**摘要:** TP53 诱导的糖酵解和凋亡调节剂 (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR) 是参与 p53 引起的糖酵解和凋亡的重要因素, 其与代谢稳态关系密切。TIGAR 可通过减轻氧化应激、自噬、凋亡、炎症以及线粒体功能障碍来减轻缺血性脑损伤, 发挥神经保护作用。现就 TIGAR 的基本信息、调节因素以及其在脑缺血中的作用进行综述, 为脑缺血的预防和治疗提供理论依据。

**关键词:** TIGAR; 脑缺血; 缺血再灌注; 代谢

**中图分类号:** R743.3      **文献标志码:** A

## Research progress of the role of TIGAR in cerebral ischemia

ZHAO Hang<sup>1</sup>, CHEN Jing<sup>1</sup>, YANG Dan-Dan<sup>1,2\*</sup>

(1 Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China;

2 The Second Renmin Hospital, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

**Abstract:** TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) is an important factor involved in glycolysis and apoptosis caused by p53, and it is also closely related to metabolic homeostasis. TIGAR can reduce ischemic brain injury and exert neuroprotective effects by reducing oxidative stress, autophagy, apoptosis, inflammation, and mitochondrial dysfunction. This article summarizes basic information and regulatory factors of TIGAR, and its role in cerebral ischemia to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of cerebral ischemia.

**Key words:** TIGAR; cerebral ischemia; ischemia reperfusion; metabolism

中风包括血管破裂导致的出血和血管阻塞导致的缺血, 是常见的致死和致残原因之一, 其发病率呈年龄依赖性<sup>[1]</sup>。2019年的一项调查发现, 大约87%的中风是缺血性中风<sup>[2]</sup>。然而, 目前对脑缺血的干预手段有限, 临床上主要还是溶栓治疗。溶栓术是一种溶解血凝块的方法, 目的是在发生重大脑损伤之前恢复血流, 仅在症状发作4.5 h内有效, 因此, 大多数患者不能从中受益<sup>[3]</sup>。

p53 是一种应激诱导的转录因子, 可控制多种细胞的应答机制, 包括细胞周期阻滞、凋亡以及代谢等<sup>[4]</sup>。2006年, 在 *Cell* 杂志中首次报道的 TP53 诱导的糖酵解和凋亡调节剂 (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR)<sup>[5-6]</sup> 是 p53 的靶基因, 也是参与 p53 调节的细胞活动 (糖酵解和凋亡) 的重要因子<sup>[7]</sup>, 其作为 p53 的下游调节剂, 在新陈代谢中起着重要作用<sup>[8]</sup>。2018年, 有研究发现, 促进

TIGAR 在脑缺血 / 再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 后的表达可产生强大的神经保护作用<sup>[9]</sup>, 因此, 探究脑缺血发生后 TIGAR 的潜在作用和机制可能会促进开发新的治疗靶标。

本文首先介绍 TIGAR 的基本结构、分布; 其次, 介绍 TIGAR 在代谢稳态中的作用及其调节因子; 第三, 重点讨论 TIGAR 在减轻缺血性脑损伤中的可能作用机制。

收稿日期: 2020-12-02; 修回日期: 2021-02-22

基金项目: 天然产物研究与利用湖北省重点实验室开放基金(NPRD-2018001); 湖北省卫健委联合基金重点项目(WJ2019H526); 国家自然科学基金面上项目(82073824)

\*通信作者: E-mail: 1546272992@qq.com; Tel: 13563506120

## 1 TIGAR

### 1.1 分布

TIGAR 基因位于 12 号染色体短臂 1 区 3 带, 包含 6 个外显子和 2 个 p53 结合位点。TIGAR 蛋白在脑、肾脏、心脏、骨骼肌以及多种癌细胞中均大量存在, 尤其是在嗅球、大脑皮层、海马等脑区, 表达尤为显著, 且神经元中的 TIGAR 含量明显高于胶质细胞, 在电镜下还观察到 TIGAR 蛋白主要存在于细胞质、内质网、线粒体膜和基质中<sup>[8, 10]</sup>。

### 1.2 结构

测定 TIGAR 蛋白氨基酸序列后发现, 其与辅因子依赖性磷酸甘油酸变位酶 (cofactor-dependent phosphoglycerate mutase, dPGM) 家族中的磷酸果糖激酶 -2/ 果糖 -2,6- 二磷酸酶 (phosphofructokinase-2/ fructose-2,6-bisphosphatase, PFK-2/ FBPase-2) 结构相似, 是一种双磷酸酶, 可通过脱磷酸作用结合底物上的磷酸分子。TIGAR 具有两个活性位点, 活性位点是开放的且带正电荷, 针对 TIGAR 的晶体结构进行分析, 发现这两个活性位点中的一个靠近 His11、His183、Arg10、Arg61 和 Glu89 组成的核心处的组氨酸残基处, 另一个位于羧基端的 Arg10 和 Asn217 周围<sup>[5, 8]</sup>。

### 1.3 在代谢稳态中的作用

TIGAR 蛋白的功能与 FBPase-2 相似, 可以促进 6- 磷酸果糖 (fructose-6-phosphate, F-6-P) 的生成并降解 2,6- 二磷酸果糖 (fructose-2,6-bisphosphate, F-2,6-2P), 并且促进葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 的表达。增加的 F-6-P 异构形成 6- 磷酸葡萄糖 (glucose-6-phosphate, G-6-P), 而 F-2,6-2P 的下调抑制了 6- 磷酸果糖激酶 1 (6-phosphofructokinase1, PFK1) 变构激活, 使糖酵解受到抑制, 葡萄糖的代谢转向磷酸戊糖途径 (pentose phosphate pathway, PPP), 即 G-6-P 在葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶 G6PD 作用下脱氢,  $H^+$  与  $NADP^+$  结合, 产生更多的 NADPH 和 5- 磷酸核糖 (ribose-5-phosphate, R-5-P)<sup>[8]</sup>。研究发现, TIGAR 代谢产物 G-6-P、G6PD、NADPH 以及 R-5-P 参与机体的代谢综合征, 包括高血糖、胰岛素抵抗、酒精性脂肪肝和组织缺血等<sup>[5, 8]</sup>, 尤其是具有抗氧化活性的 NADPH, 是 TIGAR 发挥作用的关键因素。

## 2 调节TIGAR表达的因素

### 2.1 转录因子

#### 2.1.1 p53

使用 ChIP 检测到 TIGAR 基因第一外显子和第一内含子中有两个 p53 结合序列<sup>[5]</sup>。研究发现, TIGAR 基因在人体内的表达可以通过 p53、反式激活因子 p51A (transactivators p51A, TAp63) 和具有反式激活能力的 p73 蛋白 (transactivation-competent p73 protein, TAp73) 来调节, p53 的突变 (K98R/K117R/K161R/K162R) 会稍微降低其与 DNA 的结合潜能, 抑制 TIGAR 基因的转录和表达<sup>[11]</sup>。但是, 在电离辐射或脑 I/R 后, TIGAR 基因在小鼠中的表达独立于 p53 或 TAp73<sup>[9, 12]</sup>。

#### 2.1.2 SP1

SP1 是一种管家基因或不含 TATA 盒的基因组成型激活物, 它与许多基因的激活或抑制有关, 参与调节细胞过程, 例如细胞周期和细胞凋亡。Sun 等<sup>[13]</sup>发现, HT22 细胞经过氧糖剥夺再复氧 (oxygen and glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R) 处理后, SP1 和 TIGAR 表达均上调; 为进一步探究 SP1 和 TIGAR 的关系, 采用 SP1 特异性抑制剂 mithramycin A (MIT) 预处理原代神经元或者敲低 SP1 后, 发现 TIGAR 蛋白表达下调, 说明 SP1 在 TIGAR 蛋白上调之前被诱导。

#### 2.1.3 CREB

cAMP 反应元件 (cAMP-response element, CRE) 结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 是一种常见的转录因子, 可通过与 CRE 位点结合, 提高各种启动子的转录活性<sup>[14]</sup>。CREB 不仅可以促进神经元的存活, 还在突触可塑性中显示出重要作用。Zou 等<sup>[15]</sup>用 EMSA 和 ChIP 分析证实了转录因子 CREB 能够直接和 TIGAR 基因启动子上的 CRE 结合位点作用形成 DNA- 蛋白质复合物。研究还发现, CREB 过表达可以提高 TIGAR 基因启动子活性, 促进 TIGAR mRNA 和 TIGAR 蛋白的表达。SP1 和 CREB 在促进 TIGAR 启动子活性中起相同和平行的作用, 但是, 相比 SP1, CREB 可能扮演着更重要的角色, 因为 CREB 可以改变预起始复合物的装配, 从而在起始位点募集更多的预起始复合物<sup>[16]</sup>。为了充分确定其调节方式, 需要更深入探究控制 TIGAR 表达的转录因子。

#### 2.1.4 HIF-1 $\alpha$

缺氧诱导因子 -1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ,

HIF-1 $\alpha$  是对氧敏感的转录激活因子, 是负责整个生物体从正常氧 (~21%O<sub>2</sub>) 到缺氧 (~1%O<sub>2</sub>) 适应和存活的基因<sup>[17]</sup>。HIF-1 $\alpha$  通过与 TIGAR 基因启动子中的 HIF 响应元件 (HIF-responsive elements, HRE) 结合来促进 TIGAR 蛋白表达。然而, 在缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$  相关的 TIGAR 表达在细胞之间是可变的<sup>[8]</sup>。

## 2.2 MicroRNA

包括 miR-101 和 miR-144 在内的 microRNA 会降低 TIGAR 蛋白的表达。缺氧诱导 miR-101 表达上调, 通过靶向 TIGAR mRNA 促进糖酵解<sup>[18]</sup>。Chen 等<sup>[19]</sup> 还发现, miR-144 的过表达也会抑制 TIGAR 蛋白的表达。

## 2.3 激素

调节血糖水平或代谢的激素对 TIGAR 蛋白表达也会产生影响。Sun 等<sup>[13]</sup> 发现, 在脑 I/R 后, 肾上腺素、氢化可的松、糖原和过氧化氢显著增加了 TIGAR 蛋白的表达, 而胰岛素则抑制了 TIGAR 蛋白的表达, 其中氢化可的松诱导 TIGAR 蛋白表达的结果与剂量呈正相关。体外实验结果表明, 在一定浓度范围内 (< 0.125  $\mu$ mol/L), 胰岛素会抑制 TIGAR 蛋白表达, 但高浓度胰岛素会促进 TIGAR 蛋白的表达。

## 3 TIGAR减轻脑缺血后损伤的作用

既往研究发现, 在体内、外模型中, 高水平的 TIGAR 可以减小脑缺血后的梗死体积和脑水肿, 改善神经功能评分和行为障碍, 提高存活率, 还可以提高脑 I/R 后的运动和学习记忆能力<sup>[20-21]</sup>。

### 3.1 抗氧化应激

氧化应激表现为有害刺激下活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 过度产生, 并对神经元造成巨大伤害<sup>[1]</sup>。ROS 主要来自线粒体和 NOX 家族介导的反应<sup>[22-23]</sup>, 对细胞中的蛋白质、DNA、脂质和细胞器施加氧化刺激<sup>[24-25]</sup>, 在脑 I/R 中起主要致病作用。研究证实, 在脑 I/R 后, 抑制 ROS 具有神经保护作用<sup>[26]</sup>。

TIGAR 的抗氧化活性与其抑制糖酵解途径, 以及上调 G6PD 增加 PPP 通量, 产生具有抗氧化活性的 NADPH 有关<sup>[10]</sup>。众所周知, 谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是绝大多数活细胞中巯基的主要来源, 在维持蛋白质硫醇的氧化还原状态中起到至关重要的作用, NADPH 可以通过维持 GSH 还原形式发挥抗氧化作用<sup>[5, 27]</sup>。Li 等<sup>[9]</sup> 研究发现, 在体内、外的脑 I/R 模型中, TIGAR 蛋白迅速上调, 使用慢病毒介导

TIGAR 基因过表达后, G6PD 上调, PPP 通量增加, 使得 NADPH 产生增加, 抑制 TIGAR 基因则相反。为了进一步探究 TIGAR 的抗氧化机制, Li 等<sup>[9]</sup> 检测了线粒体 ROS 的变化, 发现 TIGAR 基因的过表达强烈抑制了线粒体 ROS 的暴发, 而抑制 TIGAR 基因会导致线粒体 ROS 暴发式增加, 这被外源性添加 NADPH 阻止。因此, 推测 TIGAR 通过抑制糖酵解途径以及上调 G6PD 增加 PPP 通量产生更多的 NADPH, 使得细胞内过多的 ROS 被清除, 氧化应激减轻, 从而产生神经保护作用。NOXs 是一类酶, 可将电子从 NADPH 转移到分子氧而产生超氧化物, NOX 相关的氧化应激可能导致缺血性中风的神经元损伤<sup>[28]</sup>。NOX4 是一种产生线粒体 ROS 的酶, 研究发现 TIGAR 的诱导早于 NOX4 的诱导, NADPH 的使用可以增加 GSH 含量, 而不会引起 ROS 水平升高, 说明在脑 I/R 条件下, TIGAR 上调引起的内源性 NADPH 的增加不会通过 NOX4 产生更多的 ROS<sup>[28]</sup>。虽然氧化应激是 I/R 条件下神经元损伤的重要致病机制, 但抗氧化剂的临床应用并未产生令人鼓舞的结果。抗氧化剂功效的不理想可能是由于这些分子无法充分减少细胞内 ROS, 但是 TIGAR 基因的过表达可以明显减少细胞内的 ROS, 因此, TIGAR 基因调节的 PPP 代谢途径可能是对抗氧化应激的有效机制<sup>[9]</sup>。

### 3.2 减少自噬

自噬是一种细胞分解代谢途径, 通过降解和再循环长寿的蛋白质、受损的细胞器以及错误折叠的蛋白质, 以维持细胞的动态平衡和正常的细胞功能。如果自噬一直持续, 超过了细胞最大适应能力, 就促进细胞坏死或凋亡, 从而导致细胞死亡。因此, 自噬在细胞适应系统机制中有利有弊<sup>[29]</sup>。

TIGAR 可以通过抑制自噬来发挥神经保护作用, 其机制可能与 TIGAR 可以调节 ROS 水平以及保护内皮细胞紧密连接的完整性有关<sup>[30-31]</sup>。Zhang 等<sup>[30]</sup> 发现, 在小鼠脑 I/R 后, 自噬小体大量产生, 且与自噬相关的一些蛋白, 如 Beclin-1 和 LC3II 的表达水平显著升高, p62 蛋白的表达显著降低, 说明脑 I/R 后自噬被激活。而过表达 TIGAR 后, Beclin-1 和 LC3II 的表达水平明显降低, p62 的表达水平明显增加, 相比之下, 抑制 TIGAR 基因表达的小鼠产生相反的作用, 补充自噬抑制剂 3-MA 可以逆转抑制 TIGAR 基因造成的损伤, 表明 TIGAR 基因敲低小鼠缺血性神经元损伤的加剧可能是由于过度自噬。为了进一步探究 TIGAR 调节自噬的途径,

Zhang 等<sup>[30]</sup>检测了 mTOR-S6KP70 通路相关蛋白的表达,发现 TIGAR 的过表达抑制了原代神经元中 p-mTOR 和 p-S6KP70 的水平下调以及 OGD/R 诱导的神经元损伤,自噬诱导剂雷帕霉素会逆转这种保护作用,说明 TIGAR 抑制自噬是通过 mTOR-S6KP70 信号转导途径实现的。有研究证明, TIGAR 会通过调节 ROS 含量控制自噬<sup>[30]</sup>,过量 ROS 积累会破坏细胞稳定状态,不仅引起氧化应激的发生,还促进自噬激活<sup>[31]</sup>。在此过程中,氧化应激可促进自噬发生,反过来,自噬也可通过利用和分解氧化物质而减轻其造成的损伤<sup>[32-33]</sup>。Zhang 等<sup>[30]</sup>发现,抑制 TIGAR 基因不仅显著增加了脑 I/R 诱导的自噬激活和 ROS 水平,而且加剧了梗塞和神经功能缺损,但上述现象可以通过添加 NADPH 得以改善,因此推测 TIGAR 调节 ROS 水平的能力也对自噬起着至关重要的作用,但是具体的机制还需要进一步探究。血脑屏障是一道天然屏障,可以阻止有害物质进入大脑,脑缺血发生后,大脑葡萄糖供应不足,血脑屏障遭到破坏,Ahmed<sup>[34]</sup>发现, TIGAR 过表达可以通过抑制 claudin-5 降解达到维护微血管内皮细胞结构完整性的作用,从而保护血脑屏障。

### 3.3 减轻炎症

炎症与脑缺血密切相关。抗炎策略在缺血性中风治疗中的应用很有吸引力,因为它们比目前基于再灌注的主要方法具有更宽的治疗范围<sup>[35]</sup>。星形胶质细胞和小胶质细胞在缺血性损伤的炎症反应调节中起重要作用。在缺血条件下,星形胶质细胞被激活,不仅导致促炎介质(COX-2)、促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )的释放,还会促进 ROS 产生,产生的 ROS 会进一步促进一些促炎因子的释放,例如核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、干扰素调节因子-1 (interferon regulatory factor-1, IRF-1)、HIF-1 和 STAT3 等<sup>[36]</sup>。

TIGAR 可以通过抑制炎症因子的释放以及转录因子的激活发挥抗炎作用<sup>[37]</sup>。Chen 等<sup>[37]</sup>证明,在 OGD/R 或脑 I/R 后,星形胶质细胞中 TIGAR 表达迅速上调。星形胶质细胞中 TIGAR 的过度表达降低了其对 OGD/R 诱导的损伤的敏感性,而 TIGAR 的敲低产生相反的作用。在小鼠脑 I/R 后以及星形胶质细胞 OGD/R 后,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  以及 COX2 释放显著增加, TIGAR 过表达可以有效抑制这些炎症因子的升高,而 TIGAR 敲低则相反,体内外实验均表明 TIGAR 可以通过抑制炎症发挥神经保护作用。转录因子 NF- $\kappa$ B 是缺血性损伤严重程度的主要调节剂,减少 NF- $\kappa$ B 活化可以减轻脑缺血后的炎症,

进而减轻脑损伤<sup>[38]</sup>。I $\kappa$ B $\alpha$  是一种 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白,在培养的原代星形胶质细胞 OGD/R 前期,总 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白水平显著降低, NF- $\kappa$ B 显著增加,同时伴随着 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化以及 NF- $\kappa$ B 核转位。TIGAR 的过表达则抑制了这些变化,表明 TIGAR 可以通过抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  的磷酸化和降解以及 NF- $\kappa$ B 的表达来减轻炎症<sup>[37]</sup>。

### 3.4 抑制凋亡

凋亡是程序性死亡的一种形式,对生物体的发育和体内稳态至关重要<sup>[39]</sup>。脑缺血触发凋亡一般通过两种途径:内源性途径,表现为细胞色素 c 从线粒体进入胞浆和相关的 caspase-3 刺激<sup>[40]</sup>;外源性途径起源于细胞表面死亡受体的激活,主要是死亡配体/死亡受体相互作用(例如 Fas 配体和 Bax/Bcl-2)引发的<sup>[1]</sup>。

脑缺血预处理 (ischemic preconditioning, IPC) 是指大脑短暂的缺血性发作可诱发低水平的能量应激,并提高其对随后致命性缺血暴露的耐受性<sup>[41]</sup>。异氟烷是一种临床上常用且相对安全的麻醉药,具有挥发性,异氟烷预处理 (isoflurane preconditioning, ISO) 可以诱导缺血耐受,是 IPC 的方法之一<sup>[42]</sup>。有证据显示, Bcl-2 参与了 IPC 诱导的缺血耐受, ISO 促进了 Bcl-2 的表达,以阻止细胞色素 c 从线粒体进入胞浆中,并抑制神经元的凋亡<sup>[42]</sup>。Zhou 等<sup>[43]</sup>发现 TIGAR 在 IPC 过程中显示抗凋亡作用。IPC 会增加 SP1 的水平以提高 TIGAR 在体内和体外的表达, ISO 显著促进了 Bcl-2/Bax 的上调,而抑制 TIGAR 基因会使得 ISO 诱导缺血耐受效果明显降低。这些结果证明 TIGAR 参与 IPC 引起的抗凋亡作用。ROS 与其他组织成分的相互作用会产生多种其他自由基,尤其重要的是 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 与 NO 的相互作用,生成高毒性分子过氧亚硝酸盐,这种氧化剂导致组织被破坏,是细胞凋亡的重要触发分子之一<sup>[29]</sup>; ROS 还可以调节 Bcl-2 的磷酸化、泛素化或半胱氨酸氧化,导致 Bcl-2 表达降低和 Bax 表达升高<sup>[44-45]</sup>。TIGAR 可通过增加 PPP 通量减少 ROS 依赖性细胞凋亡,在 TIGAR 缺陷细胞中, ROS 依赖性细胞凋亡水平增加。目前尚不清楚在 TIGAR 缺乏的神经元凋亡过程中 Bcl-2 蛋白是作为 ROS 形成的下游还是上游, TIGAR 耗尽后需要通过进一步研究来确定 Bcl-2 与 ROS 之间的关系。TIGAR 和 IPC 的结合可能是预防和治疗中风的新靶标。

### 3.5 维持线粒体功能

线粒体损伤会导致 ATP 含量降低以及 NADPH 氧化酶和黄嘌呤氧化酶的活化,从而可能导致 ROS

含量增加<sup>[46]</sup>。

TIGAR 可以通过抑制膜电位的降低以及线粒体分裂来维持线粒体功能<sup>[46-47]</sup>。在脑缺血发生后,线粒体膜电位的改变是不可逆的,在这种情况下,线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)可能会打开,导致细胞死亡<sup>[46]</sup>。在经历 OGD/R 培养的原代神经元中,氧化应激导致线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)的降低。电镜下观察到 TIGAR 在线粒体中的分布增加, TIGAR 的过表达可以阻止 OGD/R 引起的 MMP 的降低, TIGAR 基因敲除加剧了 MMP 的降低,这种加剧的损伤可被添加 NADPH 反转<sup>[10]</sup>。因此,推测 TIGAR 的上调可以通过稳定 MMP 保护线粒体在 OGD/R 条件下的功能,维持细胞的正常功能,从而减少细胞死亡。在正常细胞中,线粒体处于动态变化中,在脑缺血的情况下,线粒体的这种动态平衡被打破,而线粒体的裂变是缺血性中风后凋亡细胞死亡的最初事件。动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 是线粒体裂变的关键调节因子,转运到线粒体与其受体结合,并与线粒体裂变蛋白 1 (fission protein 1, Fis1) 和线粒体裂变因子 (mitochondrial fission factor, Mff) 相互作用,导致线粒体分裂, Drp1 表达上调会导致线粒体裂变和融合失衡,从而导致线粒体功能障碍和细胞死亡<sup>[48-49]</sup>。ROCK 是一种蛋白激酶,可以促进 Drp1 的磷酸化<sup>[50]</sup>,研究发现, TIGAR 可以通过降低 ROCK、Drp1 和 Fis1 表达水平减少分裂,维持线粒体动力学平衡和功能,从而发挥神经保护作用<sup>[47]</sup>。

#### 4 总结与展望

随着社会的不断发展,医疗水平逐渐提升,但是脑缺血的发病率和致死率依旧在增加,即使在治疗后,大多数患者仍然遗留了不同程度的后遗症,因此,迫切需要有效医学干预措施。目前,研究发现,在脑缺血发生以后, TIGAR 表达明显上调,若将 TIGAR 过表达,可以明显减小梗死体积和脑水肿,改善神经功能评分和行为障碍,提高存活率,还可以提高脑 I/R 后的运动和学习记忆能力;研究还发现, TIGAR 减轻缺血性脑损伤的作用并不是仅仅局限于单一机制,而是多种机制相互作用,其中最主要的原因是 TIGAR 对能量代谢的调节,即通过增加 PPP 通量产生 NADPH,从而减少 ROS 的产生,减轻氧化应激、凋亡、自噬以及炎症,并且维持线粒体功能。

虽然靶向 TIGAR 治疗脑缺血具有很大的应用潜力,但目前仍然存在很多挑战:①促进 TIGAR 过表达采用的是慢病毒转染,这种方法的临床应用还需要探索;② TIGAR 在全身多种组织器官均有表达,若促进其过表达,不知是否会影响其他组织器官;③目前还未筛选到特异地靶向 TIGAR 的药物。因此,接下来还需要更多的工作来揭示 TIGAR 在减轻缺血性脑损伤中的复杂作用,包括相关通路以及潜在的激动剂、抑制剂等,从而为针对 TIGAR 的候选药物的筛选提供基础。

#### [参 考 文 献]

- [1] Jiang S, Li T, Ji T, et al. AMPK: potential therapeutic target for ischemic stroke. *Theranostics*, 2018, 8: 4535-51
- [2] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2019, 139: e56-528
- [3] Rodrigo R, Fernandez-Gajardo R, Gutierrez R, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, 12: 698-714
- [4] Laptenko O, Prives C. Transcriptional regulation by p53: one protein, many possibilities. *Cell Death Differ*, 2006, 13: 951-61
- [5] Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell*, 2006, 126: 107-20
- [6] Green DR, Chipuk JE. p53 and metabolism: inside the TIGAR. *Cell*, 2006, 126: 30-2
- [7] Hu W, Chen S, Thorne RF, et al. TP53, TP53 target genes (DRAM, TIGAR), and autophagy. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 127-49
- [8] Geng J, Yuan X, Wei M, et al. The diverse role of TIGAR in cellular homeostasis and cancer. *Free Radic Res*, 2018, 52: 1240-9
- [9] Li M, Sun M, Cao L, et al. A TIGAR-regulated metabolic pathway is critical for protection of brain ischemia. *J Neurosci*, 2014, 34: 7458-71
- [10] 曹丽娟. 小鼠脑内 TIGAR 水平与缺血复灌损伤耐受的相关性研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015
- [11] Wang SJ, Li D, Ou Y, et al. Acetylation is crucial for p53-mediated ferroptosis and tumor suppression. *Cell Rep*, 2016, 17: 366-73
- [12] Lee P, Hock AK, Vousden KH, et al. p53- and p73-independent activation of TIGAR expression *in vivo*. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1842
- [13] Sun M, Li M, Huang Q, et al. Ischemia/reperfusion-induced upregulation of TIGAR in brain is mediated by SP1 and modulated by ROS and hormones involved in glucose metabolism. *Neurochem Int*, 2015, 80: 99-109
- [14] Mayr B, Montminy M. Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2: 599-609

- [15] Zou S, Wang X, Deng L, et al. CREB, another culprit for TIGAR promoter activity and expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439: 481-6
- [16] Narayan S, Beard WA, Wilson SH. DNA damage-induced transcriptional activation of a human DNA polymerase  $\beta$  chimeric promoter: recruitment of preinitiation complex *in vitro* by ATF/CREB. *Biochemistry*, 1995, 34: 73-80
- [17] Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol*, 2006, 70: 1469-80
- [18] Xu X, Liu C, Bao J. Hypoxia-induced hsa-miR-101 promotes glycolysis by targeting TIGAR mRNA in clear cell renal cell carcinoma. *Mol Med Rep*, 2017, 15: 1373-8
- [19] Chen S, Li P, Li J, et al. MiR-144 inhibits proliferation and induces apoptosis and autophagy in lung cancer cells by targeting TIGAR. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35: 997-1007
- [20] 李梅. TIGAR通过增加NADPH在脑缺血再灌注损伤中发挥神经保护作用[D]. 苏州, 苏州大学, 2013
- [21] Cao L, Chen J, Li M, et al. Endogenous level of TIGAR in brain is associated with vulnerability of neurons to ischemic injury. *Neurosci Bull*, 2015, 31: 527-40
- [22] Niizuma K, Endo H, Chan PH. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. *J Neurochem*, 2009, 109 Suppl 1: 133-8
- [23] Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 2007, 87: 245-313
- [24] Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging*, 2007, 2: 219-36
- [25] Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, et al. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2012, 298: 229-317
- [26] Crack PJ, Taylor JM. Reactive oxygen species and the modulation of stroke. *Free Radic Biol Med*, 2005, 38: 1433-44
- [27] Gu F, Chauhan V, Chauhan A. Glutathione redox imbalance in brain disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18: 89-95
- [28] Kleinschnitz C, Grund H, Wingler K, et al. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration. *PLoS Biol*, 2010, 8: e1000478
- [29] Wang P, Shao BZ, Deng Z, et al. Autophagy in ischemic stroke. *Prog Neurobiol*, 2018, 163-164: 98-117
- [30] Zhang DM, Zhang T, Wang MM, et al. TIGAR alleviates ischemia/reperfusion-induced autophagy and ischemic brain injury. *Free Radic Biol Med*, 2019, 137: 13-23
- [31] Bensaad K, Cheung EC, Vousden KH. Modulation of intracellular ROS levels by TIGAR controls autophagy. *EMBO J*, 2009, 28: 3015-26
- [32] Scherz-Shouval R, Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36: 30-8
- [33] Li L, Tan J, Miao Y, et al. ROS and autophagy: interactions and molecular regulatory mechanisms. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35: 615-21
- [34] Ahmed MM. 低糖应激条件下TIGAR依存的自噬调控失衡参与介导脑血管内皮细胞损伤机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2016
- [35] Anrather J, Iadecola C. Inflammation and stroke: an overview. *Neurotherapeutics*, 2016, 13: 661-70
- [36] Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci*, 2017, 38: 1167-86
- [37] Chen J, Zhang DM, Feng X, et al. TIGAR inhibits ischemia/reperfusion-induced inflammatory response of astrocytes. *Neuropharmacology*, 2018, 131: 377-88
- [38] Dvorianchikova G, Barakat D, Brambilla R, et al. Inactivation of astroglial NF- $\kappa$ B promotes survival of retinal neurons following ischemic injury. *Eur J Neurosci*, 2009, 30: 175-85
- [39] Birkinshaw RW, Czabotar PE. The BCL-2 family of proteins and mitochondrial outer membrane permeabilisation. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 72: 152-62
- [40] Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*, 2009, 40: e331-9
- [41] Jiang T, Yu JT, Zhu XC, et al. Ischemic preconditioning provides neuroprotection by induction of AMP-activated protein kinase-dependent autophagy in a rat model of ischemic stroke. *Mol Neurobiol*, 2015, 51: 220-9
- [42] Li L, Peng L, Zuo Z. Isoflurane preconditioning increases B-cell lymphoma-2 expression and reduces cytochrome c release from the mitochondria in the ischemic penumbra of rat brain. *Eur J Pharmacol*, 2008, 586: 106-13
- [43] Zhou JH, Zhang TT, Song DD, et al. TIGAR contributes to ischemic tolerance induced by cerebral preconditioning through scavenging of reactive oxygen species and inhibition of apoptosis. *Sci Rep*, 2016, 6: 27096
- [44] Yang H, Kim HJ, Chen H, et al. Reactive oxygen species and nitric oxide induce senescence of rudimentary leaves and the expression profiles of the related genes in *Litchi chinensis*. *Hortic Res*, 2018, 5: 23
- [45] Luanpitpong S, Chanvorachote P, Stehlik C, et al. Regulation of apoptosis by Bcl-2 cysteine oxidation in human lung epithelial cells. *Mol Biol Cell*, 2013, 24: 858-69
- [46] Prentice H, Modi JP, Wu JY. Mechanisms of neuronal protection against excitotoxicity, endoplasmic reticulum stress, and mitochondrial dysfunction in stroke and neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 964518
- [47] 李玲玉. TIGAR基因过表达调控线粒体分裂对缺氧复氧损伤大鼠神经元的保护作用[D]. 青岛: 青岛大学, 2018
- [48] He Z, Ning N, Zhou Q, et al. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke. *Free Radic Biol Med*, 2020, 146: 45-58
- [49] Anzell AR, Maizy R, Przyklenk K, et al. Mitochondrial quality control and disease: insights into ischemia-reperfusion injury. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 2547-64
- [50] Brand CS, Tan VP, Brown JH, et al. RhoA regulates Drp1 mediated mitochondrial fission through ROCK to protect cardiomyocytes. *Cell Signal*, 2018, 50: 48-57