

多聚二磷酸腺苷聚合酶 1 与动脉粥样硬化*

霍清伟 李东风 龙程**

(华南师范大学生命科学学院, 广州 510631)

摘要 心血管疾病已经成为发达国家威胁生命的主要疾病, 而动脉粥样硬化是最常见的心血管疾病之一。近来研究发现, 多聚二磷酸腺苷聚合酶 1(PARP1)在动脉粥样硬化致病机理中起着重要的作用。PARP1 为 PARP 家族中含量最丰富的核酶, 担负着 DNA 缺口敏感酶的功能, 具有双向作用。正常情况下, 它参与 DNA 损伤的修复, 但过量激活则消耗 NAD^+ 和 ATP 使细胞功能紊乱, 最终坏死。一些疾病的细胞程序性死亡机制可能与此相关, 这些疾病包括动脉粥样硬化、冠心病、糖尿病及相关的心血管功能紊乱。有趣的是, 除 DNA 损伤激活 PARP1 外, 最近又发现激酶、多胺、咖啡因代谢物、茶碱和四环素等也可以参与 PARP1 的调节, 核因子(NF- κ B)和细胞内 Ca^{2+} 也参与 PARP1 的调节。本文总结了靶点 PARP 的生物功能和基本原理, 动脉粥样硬化致病的可能机制以及 PARP1 对其调节的研究进展, 将对动脉粥样硬化的研究提供有力帮助。

关键词 多聚二磷酸腺苷聚合酶 1, 动脉粥样硬化, NF- κ B, DNA 损伤, 心血管疾病, 细胞内钙离子

学科分类号 Q7

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00340

在发达国家, 心血管疾病是目前导致死亡的主要疾病, 正成为全世界高度关注的问题^[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是最常见的心血管疾病之一, 它以大动脉内脂类和纤维状物质逐渐积累为特征, 是血管超负荷最重要的原因。一些实验已从动脉粥样硬化的动脉斑中检测到多聚二磷酸腺苷聚合酶 1(Poly(ADP-ribose)polymerase-1, PARP1)的存在^[2]。最近报道, PARP1 除了能被人们所熟知的 DNA 损伤以及新近发现的激酶、多胺、咖啡因代谢物、茶碱和四环素抗生素等激活外, PARP1 还与核因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和细胞内 Ca^{2+} 水平有着密切的关系。

1 PARP1 的结构和功能

40 年前, Paul Mandel 研究组首次发现一种分子质量为 116 ku 的核酶, 此酶能合成一种含有腺嘌呤 RNA 样的聚合物。之后, 法国和日本的研究团队确定这种聚合物为多聚二磷酸腺苷核糖(poly(ADP-ribose), pADPr), 它由 2 个半核糖和 2 个磷酸构成^[3]。这种酶在 DNA 链缺口处激活, 纯化后能生成更多的 pADPr。Sydney Shall 研究团队证明 PARP1 参与 DNA 的修复, 并获得 PARP 抑制剂能

提高烷基化试剂细胞毒素作用的证据^[4]。基因敲除模式小鼠的建立进一步证实了上述假说, 即 PARP1 参与了 DNA 的修复, 同时也首次提供了存在 PARP2 的证据^[5]。PARP1 是 PARP 家族中含量最丰富的核酶, 由 3 个功能结构域组成(图 1), 分别是 DNA 结合域(DBD)、自我修饰域(AD)和催化域(CD)。所有的 PARPs 中都含有最为保守的序列, NAD^+ 结合位点的决定残基为组氨酸(H)和酪氨酸(Y), 聚合酶的激活位点是谷氨酸(E)。当 DNA 损伤时, PARP1 以同源二聚体的形式被激活^[4-5], 通过 DBD 检测到损伤的 DNA 片段。激活的 PARP1 在受体蛋白上合成 pADPr, 这些受体蛋白包括组氨酸和 PARP1 自身。由于 pADPr 带有高密度的负电荷, 使 PARP1 失去对 DNA 的亲合力, 这样新生成的修复蛋白就能结合到 DNA 的损伤处。pADPr

* 国家自然科学基金资助项目(30970363), 广东省自然科学基金资助项目(S2011010003403), 广东省教育厅高等学校人才引进专项资金资助项目(C10207)。

** 通讯联系人。

Tel: 13539402617, E-mail: chenglong_scnu@qq.com

收稿日期: 2011-07-21, 接受日期: 2011-10-24

甘油水解酶(PARG)和二磷酸腺苷水解酶 3(ARH3) 能将 pADPr 水解成 ADP-ribose 分子和游离的 pADPr, 而 ADP-ribose 又能被焦磷酸水解酶(pyrophosphohydrolase, NUDIX) 进一步分解成 AMP, 使 AMP/ATP 的比率升高, 致使 AMP 新陈代谢敏感激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK) 激活, 将其分解. 在以磷酸核糖焦磷酸(phosphoribosylpyrophosphate, PRPP) 和 ATP 消耗为代价的情况下, 烟酰胺转变成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺),

NAD⁺ 又重新进入图 1 反应环路. 由此, PARP1 担当 DNA 缺口敏感酶的功能. 正如图 1 中所示, PARP1 结合到 DNA 缺口处进行修复的过程需要 NAD⁺ 作为底物, 而 Niacin(维生素 B₃)是形成 NAD 和 NADP 所必需的, 此物质参与多种合成代谢和分解代谢^[6]. 到目前为止, 除 PARP1 之外, 还发现另外 5 个 PARP 家族成员, 按结构可把它们可分为 3 个亚系: PARP1、PARP2 和 PARP3 为第一亚系; PARP4(也称 vPARP)为第二亚系; tankyrase 1 (TNKS)和 TNKS2 为第三亚系^[7].

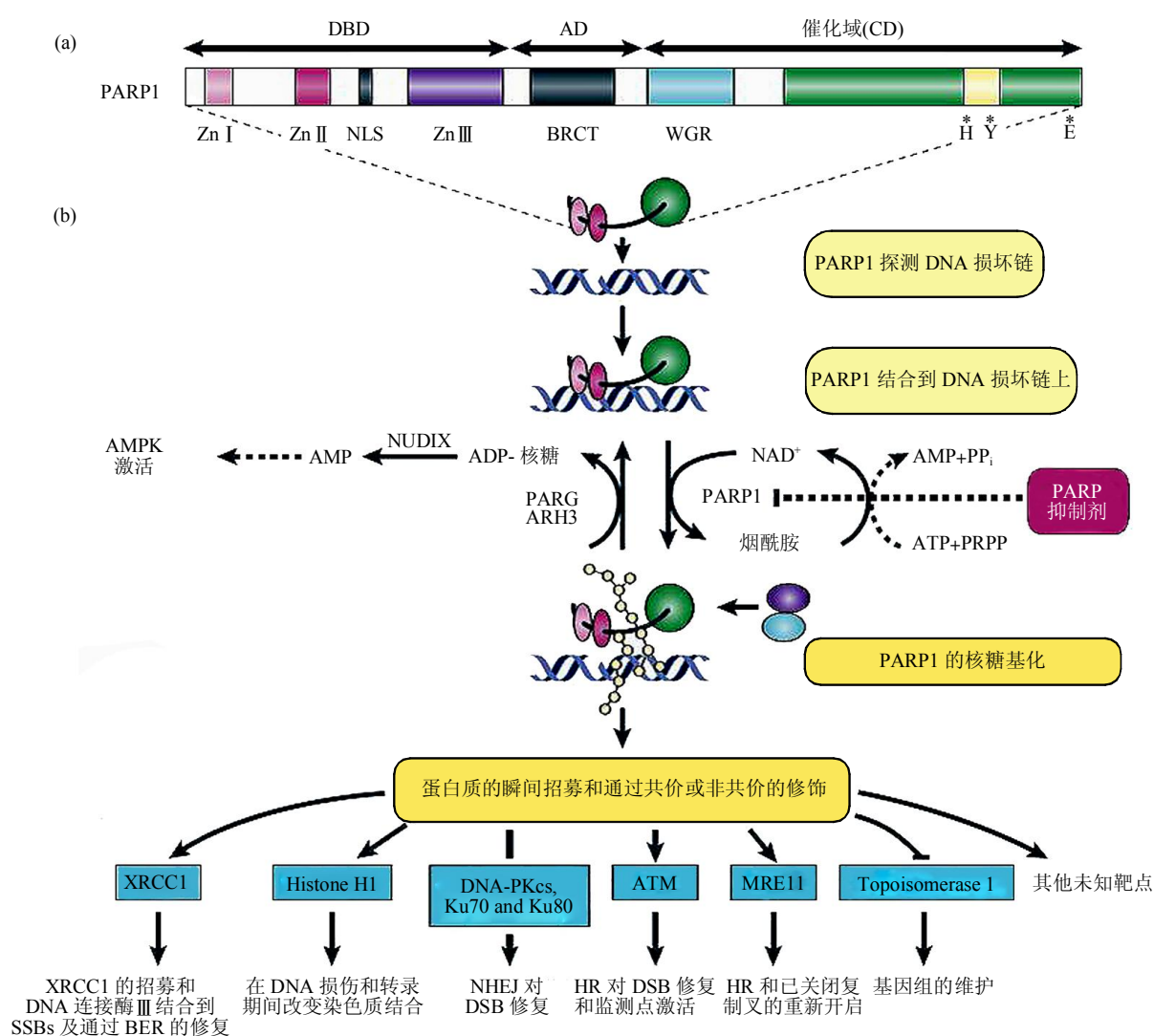


Fig. 1 Structural and functional characteristics of PARP1^[3]

图 1 PARP1 的结构和功能特征^[3]

ATM: 共济失调毛细血管扩张突变; BER: 碱基切除修复; BRCT: 乳腺癌易感基因碳末端重复序列; DNA-PKcs: DNA-蛋白激酶催化亚单位; DSB: 双链损伤; HR: 同源重组; NHEJ: 非同源末端连接; NLS: 核定位信号; PP_i: 无机焦磷酸盐; SSB: 单链损伤; Zn: 锌指.

人们熟知的 NAD⁺ 是 ADP 核糖基化家族的底物, 控制着诸如 DNA 修复、复制和转录、G 蛋

白激活、染色质结构修饰和细胞内钙离子信号调节等许多反应过程^[4]. 多聚二磷酸腺苷核糖基化

(poly(ADP-ribose) ation, PAR)对 DNA 的修复和基因组的稳定起着重要的作用, 而氧化胁迫则能诱导 PARP 的过量表达, 消耗 NAD^+ 和 ATP, 最终导致细胞功能紊乱和坏死. 一些疾病和病理过程(如动脉粥样硬化、中风、冠心病、糖尿病及相关心血管功能紊乱、休克、外伤性中枢神经系统损伤、关节炎、结肠炎、过敏性脑脊髓炎和各种炎症的形成)中细胞程序性死亡的机制可能与此相关^[8].

其实, 正如一个硬币具有两面, PARP1 既是细胞生存必不可少的因子又是导致细胞死亡的致命因子^[9](图 2). 在细胞处于稳态时, PARP 的激活会起有利作用. 当细胞处于非稳态时, PARP 的激活则加剧细胞走向死亡.

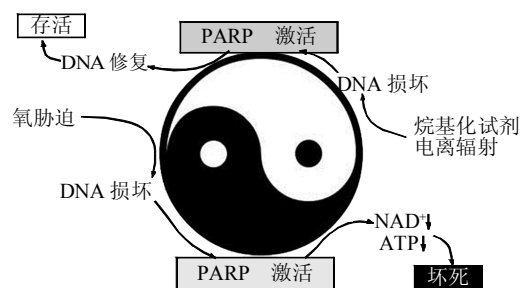


Fig. 2 The Yin-Yang of PARP activation^[8]

图 2 PARP 激活的阴阳之极^[8]

多聚二磷酸腺苷核糖基化具有促进细胞死亡和保护细胞的作用, 即表面上形成对立面——PARP 的阴阳之极. 氧胁迫诱导的 DNA 损伤导致 PARP 激活的水平增加, 从而使 NAD^+ 和 ATP 消耗殆尽, 最后使细胞走向死亡; 另一方面, 当烷基化试剂或电离辐射引起损伤时, 多聚二磷酸腺苷核糖基化能促进 DNA 修复.

2 动脉粥样硬化与 PARP1

动脉粥样硬化是涉及大动脉和中等动脉长期增长性炎症疾病, 以细胞内外脂类、平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMCs)、巨噬细胞和结缔组织的长期性积累为特征^[9]. 以前的研究多集中于血管腔变窄, 但随着血管实验技术的发展, 现在有关动脉粥样硬化的生物学原因和临床意义已成为研究的新方向.

事实上, 炎症在动脉粥样硬化的致病机理中起着重要的作用, 并伴有变性的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 和自由基的产生. 多种危险因素诱导的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 能通过激活炎症因子而升高血管细胞的氧胁迫. 因此, 炎症

刺激可能是高脂血症和动脉粥样硬化之间联系的桥梁. 在正常的环境下, 单层内皮细胞与流动的血液一起防止白细胞的黏附. 然而, 用能导致动脉粥样硬化的食物喂养家兔不久, 就可以在光学显微镜下观察到有白细胞附着于大动脉内膜的内皮细胞上^[10]. 白细胞能黏附内皮细胞的分子机制已经得到详细阐述, 在动脉粥样硬化引发处, “内皮细胞 - 白细胞黏附分子”能非常容易地将早期单核白细胞黏附到大动脉内皮细胞上^[11]. 研究还发现在动脉粥样硬化始发处, 血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 能和特殊种类的白细胞——单核白细胞和 T 淋巴细胞相结合. 早期 VCAM-1 诱导的机制可能依赖炎症刺激, 这种炎症刺激是由于高脂血症反应中变性脂蛋白颗粒在大动脉内膜中的积累所致. $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 介导部分 VCAM-1 基因转录的激活. PARP1 也能参与调节炎症机制, 促进炎症相关基因(如细胞因子、氧化还原反应相关的酶和黏附因子)的表达. 在损伤的组织中, PARP1 过量的激活可诱导线粒体病变而导致细胞死亡, 并且 PARP1 的过量激活也在恶性炎症机制中起重要作用^[12]. 致炎症因子如白介素 1β (interleukin (IL)- 1β) 和肿瘤坏死因子 α (tumour-necrosis factor- α , $\text{TNF-}\alpha$) 通过 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 信号通路诱导 VCAM-1 在内皮细胞中表达. Caterina 等^[13]报道, NO 能抑制 VCAM 基因的表达, 而抑制 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 的激活正是血管炎症中心转录的控制点. 此外, Long 等^[14]进一步揭示, 内皮一氧化氮合成酶 (endothelial NO synthase, eNOS) 第 495 位点的苏氨酸磷酸化导致 NO 减少, 引起内皮细胞功能紊乱. 国内近年的研究证明, TLR4/ $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 信号途径介导 LPS 对 ABCA1 表达及细胞内胆固醇流出的抑制作用, 而 LPS 对 ABCA1 表达的调控不通过 $\text{LXR}\alpha$ 途径^[15].

有研究发现, 抑制 PARP 能影响动脉斑的恶化, 也能促进动脉斑稳定性(包括炎症因子的减少和细胞内变化)和动脉斑动力学的改变^[16]. PARP 抑制作用不仅表现出动脉斑斑块减小和数目减少, 而且更重要的是使 SMCs 增加, 减少胶原退化, 增加组织内金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 表达抑制剂, 而这些恰是动脉斑稳定化的标志. 综合动脉斑的复杂性, PARP 抑制作用在患动脉粥样硬化的动物模型, 以及离体细胞培养关于动脉斑动力学的改变机制, 研究者确信, PARP 抑制作用能降低炎症反应, 减缓组织的氧化损伤, 而且在保护内皮细胞和平滑肌细胞免受 H_2O_2 、氧化

胆固醇和肿瘤坏死因子损伤时,能选择性地促进泡沫细胞(foam cells, FCs)死亡^[17].也就是说,PARP1在细胞的命运中起着重要作用,并且PARP1的抑制作用对于细胞存活有益,最终使动脉斑趋向稳定.

3 PARP1的调节机制

一些学者认为,PARP1激活是直接和磷酸化的外部调节酶2(externally regulated kinase, ERK2)相互作用的结果,而与DNA的损伤没有关系,也不涉及PARP1结合DNA^[18-19].此外,ERK2诱导的PARP1激活能很大程度上放大ERK信号,增强ERK诱导的ets样基因-1(ets like gene 1, Elk1)的磷酸化,也能提高核组蛋白乙酰化、Elk1靶基因和c-fos的表达.因此,在ERK信号通路中PARP1的激活能介导遗传学机制,促进细胞的生长、增殖和分化,这是通过Raf-MEK-ERK磷酸化级联反应调节的^[18].

近来发现,一些新的PARP1调节因子,包括激酶、多胺、咖啡因代谢物、茶碱和抗生素四环素^[20],在促进细胞死亡情况下,由ERK介导的磷酸化,通过损伤的DNA使PARP1活性上调.因此,PARP1结合到DNA缺口处,对DNA进行修复不仅仅包括PARP1激活一种机制,可能还包括其他机制,如涉及细胞生长、增殖和分化的信号传导等.另有研究表明,涉及PARP1激活的反应与DNA修复没有必然的联系,即在DNA特殊的基因座上生成的转录因子(PAX6、AP-2、B-Myb、TEF1和NF- κ B)能使PARP1激活^[21],激活的PARP1在有丝分裂和细胞分化中起着关键作用^[22].

还有报道,PARP与几种转录因子有关并能调节其功能.与氧胁迫相关的ROS和RNS不仅在动脉粥样硬化机制、脂代谢和炎症引起的血管损伤中有显著的作用^[23],而且能导致DNA损伤,有效地激活PARP. PARP也能调节很多关键致炎症因子的表达,这些炎症因子包括诱导性一氧化氮合成酶(inducible nitric-oxide synthase, iNOS)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、细胞内黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),而它们又都能被NF- κ B所调控^[24]. ROS在NF- κ B信号通路的多个方面都有作用, NF- κ B依赖性基因的转录能影

响细胞中ROS的水平,反过来ROS的水平也能调节NF- κ B激活的水平^[25]. PARP抑制剂处理或敲除PARP基因的细胞或小鼠中, NF- κ B活性和NF- κ B依赖性炎症基因都降低. 近来的研究表明,人类的动脉斑中氧化损伤的DNA与PARP都显著升高. 在感染枯氏锥虫的心肌细胞中,诱发的线粒体活性氧(mitochondrial ROS, mtROS)对PARP1-NF- κ B激活和细胞因子表达提供了主要的刺激,而线粒体膜的PAR改变产生了mtROS形成和DNA损伤/PARP1激活的环路,因此,ROS直接调节细胞质中的NF- κ B或通过PARP1依赖的PAR对p65-相互作用核蛋白的改变,进而作用于细胞因子基因的表达^[26],这对于研究PARP1在动脉粥样硬化中的作用具有重要的指导意义.

一些第二信使参与多条信号转导途径,既能影响ERK磷酸化级联反应也可以介导在没有DNA损伤情况下的PARP1激活. PARP1能被由三磷酸肌醇(inositol 1, 4, 5-triphosphate, IP3)门控Ca²⁺通道释放的Ca²⁺所激活,随后激活下游的磷脂酶C(phospholipase C, PLC),将磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol biphosphate, PtdIns(4, 5)P2)水解成IP3和甘油二酯(diacylglycerol, DAG)^[27]. cAMP诱导的PARP1激活也能由cAMP依赖性蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)诱导泄漏的Ca²⁺所调节,这种Ca²⁺泄漏也是来自于IP3门控的Ca²⁺库^[28]. 用神经生长因子处理皮层神经元后发现, Ca²⁺依赖性和DAG介导的蛋白激酶C激活能诱导PARP1的激活^[29]. 在干细胞分化成神经元的过程中,钙调蛋白依赖性激酶II(calmodulin-dependent kinase II, CAMK II)的Ca²⁺依赖性激活也能使PARP1激活. 因此,细胞外信号诱导细胞膜的去极化、神经递质或激素对G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCR)的刺激和生长因子对酪氨酸激酶受体的激活,都可以激活PARP1,并诱导PARP1的核内底物PAR^[27, 29]. PAR来自于PARP1主要的底物连接者组蛋白H1,能诱导染色质疏松的瞬变,使DNA更容易接近转录因子^[29]. 激活的PARP1有提高Elk1靶基因表达的作用^[29],这可能是一个潜在的治疗疾病的靶点,即来自于损伤ERK介导的机制. 在神经细胞和收缩性的心肌细胞中,释放细胞内储存的Ca²⁺能介导PARP1的激活^[27-28],但是至今尚不清楚动脉斑或周围血管的内皮细胞和平滑肌细胞内Ca²⁺和PARP1的关系. Long等的研究表明,在FKBP12/12.6^{-/-}小鼠中,内皮细胞Ca²⁺泄漏

和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 增加, 而 PKC 又介导了内皮细胞内一氧化氮合成酶 495 位点苏氨酸磷酸化, 从而导致 NO 量降低和内皮细胞功能紊乱^[14, 30]. 在完整的细胞中, 雷帕霉素 (rapamycin) 能抑制 poly(ADP-ribose)ylation^[31], 而且 Long 等的研究表明, rapamycin 或 FK506 处理 FKBP12/12.6^{-/-} RyRs 内皮细胞引起细胞内 Ca²⁺ 泄漏, 这种泄漏可能是内皮功能紊乱和高血压的致病机理. 我们有理由从上述结果间接地猜测 PARP 可能与细胞内兰尼碱 (ryanodine) 受体门控 Ca²⁺ 通道存在着联系.

4 总结与展望

尽管 PARP 已被发现 40 余年, 但是 PARP 在动脉粥样硬化中的研究才刚刚起步, 仍有很多问题亟待解决. 动脉粥样硬化与 ROS、iNOS、TNF- α 、MCP-1、ICAM-1、VCAM-1、NF- κ B、细胞内 Ca²⁺ 等诸多因子相关, PARP、NF- κ B 和细胞内 Ca²⁺ 信号通路在动脉粥样硬化中的相互作用是非常值得关注的研究领域. 探索细胞内 Ca²⁺ 的泄漏、细胞膜上 Ca²⁺ 通道或其他离子通道的功能紊乱与动脉粥样硬化的形成机制也颇有意义, 这种机制的研究将为治疗动脉粥样硬化提供新的治疗方案. 一些抑制 PARP 活性的药物已进入临床试验阶段, 但治疗心血管疾病方面的临床资料少之又少, 需要开展更多的试验才能给予准确、客观的评价^[32].

参 考 文 献

- [1] Murray C J, Lopez A D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet*, 1997, **349**(9064): 1436-1442
- [2] Perrotta I, Brunelli E, Sciangula A, *et al.* iNOS induction and PARP-1 activation in human atherosclerotic lesions: an immunohistochemical and ultrastructural approach. *Cardiovas Pathol*, 2011, **20**(4): 195-203
- [3] Michèle R. PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nat Rev Cancer*, 2010, **10**(4): 293-301
- [4] Bauer P I, Buki K G, Hakam A, *et al.* Macromolecular association of ADP-ribosyltransferase and its correlation with enzymic activity. *J Biol Chem*, 1990, **270**(1): 17-26
- [5] Alvarez H M, Gonzalez R A. Poly(ADP-ribose) polymerase is a catalytic dimer and the automodification reaction is intermolecular. *J Biol Chem*, 1993, **268**(30): 22575-22580
- [6] Kirkland J B. Poly ADP-ribose polymerase-1 and health. *Exp Biol Med*, 2010, **235**(5): 561-568
- [7] Hassa P O, Hottiger M O. The diverse biological roles of mammalian PARPS, a small but powerful family of poly-ADP-ribose polymerases. *Front Biosci*, 2008, **13**: 3046-3082
- [8] Virág L, Szabó C. The therapeutic potential of poly(ADP-Ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol Rev*, 2002, **54**(3): 375-429
- [9] Tabas I. Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis: the importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25**(11): 2255-2264
- [10] Poole J C, Florey H W. Changes in the endothelium of the aorta and the behavior of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol Bacteriol*, 1958, **75**(2): 245-253
- [11] Libby P, Ridker P M, Maseri A. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, **420**(9): 19-26
- [12] Ba X Q, Garg N J. Signaling mechanism of Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) in inflammatory diseases. *Am J Pathol*, 2011, **187**(3): 946-955
- [13] Caterina R D, Libby P, Peng H B, *et al.* Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*, 1995, **96**(1): 60-68
- [14] Long C, Cook L G, Hamilton S L, *et al.* FK506 binding protein 12/12.6 depletion increases endothelial nitric oxide synthase threonine495 phosphorylation and blood pressure. *Hypertension*, 2007, **49**(3): 569-576
- [15] 曹冬黎, 尹 凯, 莫中成, 等. 脂多糖通过核因子- κ B 途径下调泡沫细胞 ATP 结合盒转运体 A1 的表达. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(5): 540-548
- [15] Cao D L, Yin K, Mo Z C, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(5): 540-548
- [16] Benachour K O, Hans C P, Suzuki Y, *et al.* Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition reduces atherosclerotic plaque size and promotes factors of plaque stability in apolipoprotein E deficient mice: Effects on macrophage recruitment, nuclear factor- κ B nuclear translocation, and foam cell death. *Circulation*, 2007, **115**(18): 2442-2450
- [17] Hans C P, Zerfaoui M, Naura A S, *et al.* Differential effects of PARP inhibition on vascular cell survival and ACAT-1 expression favouring atherosclerotic plaque stability. *Cardiovasc Res*, 2008, **78**(3): 429-439
- [18] Armon M C. PARP1 activation in the ERK signaling pathway. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, **28**(11): 556-560
- [19] Spina-Purrello V, Patti D, Giuffrida-Stella A M, *et al.* PARP and cell death or protection in rat primary astroglial cell cultures under LPS/IFN γ induced proinflammatory conditions. *Neurochem Res*, 2008, **33**(12): 2583-2592
- [20] Szabo C, Pacher P, Swanson R A. Novel modulators of poly(ADP-ribose) polymerase. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, **27**(12): 626-630
- [21] Kraus W L, Lis J T. PARP goes transcription. *Cell*, 2003, **113**(6): 677-683
- [22] Chang P, Jacobson M K, Mitchison T J. Poly(ADP-ribose) is required for spindle assembly and structure. *Nature*, 2004, **432**(2): 645-649

- [23] Rubbo H, O'Donnell V. Nitric oxide, peroxynitrite and lipoxygenase in atherogenesis: Mechanistic insights. *Toxicology*, 2005, **208**(2): 305–317
- [24] Sharp C, Warren A, Oshima T, *et al.* Poly ADP-ribose polymerase inhibitors prevent the upregulation of ICAM-1 and E-selectin in response to Th1 cytokine stimulation. *Inflammation*, 2001, **25**(3): 157–163
- [25] Morgan M J, Liu Z G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res*, 2011, **21**(1): 103–115
- [26] Ba X Q, Gupta S, Davidson M, *et al.* Trypanosoma cruzi induces the reactive oxygen species-PARP-1-RelA pathway for up-regulation of cytokine expression in cardiomyocytes. *J Biol Chem*, 2010, **285**(15): 11596–11606
- [27] Homburg S, Visochek L, Moran N, *et al.* A fast signal-induced activation of poly (ADP-ribose)polymerase: A novel downstream target of phospholipase C. *J Cell Biol*, 2000, **150**(2): 293–307
- [28] Visochek L, Steingart R A, Shultzman I V, *et al.* PolyADP-riboseylation is involved in neurotrophic activity. *J Neurosci*, 2005, **25**(32): 7420–7428
- [29] Armon M C, Visochek L, Rozensal D, *et al.* DNA-independent PARP-1 activation by phosphorylated ERK2 increases Elk1 activity: A link to histone acetylation. *Mol Cell*, 2007, **25**(2): 297–308
- [30] Long C, Cook L G, Wu G Y, *et al.* Removal of FKBP12/12.6 from endothelial ryanodine receptors leads to an intracellular calcium leak and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, **27**(7): 1580–1586
- [31] Fahrner J, Wagner S, Bürkle A, *et al.* Rapamycin inhibits poly (ADP-ribosyl)ation in intact cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **386**(1): 232–236
- [32] 魏述建, 王白璐, 陈玉国, 等. 多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶在心血管疾病中的研究进展. *中华心血管病杂志*, 2011, **39**(1): 91–93
Wei S J, Wang B L, Chen Y G, *et al.* *Chin J Cardiol*, 2011, **39**(1): 91–93

PARP1 and Atherosclerosis*

HUO Qing-Wei, LI Dong-Feng, LONG Cheng**

(School of Life Sciences, South China Normal University, Guangzhou 510631, China)

Abstract Cardiovascular disease is the leading cause of death and illness in developed countries today. Atherosclerosis is one of the most frequently encountered diseases in angiocardioopathy. A number of studies have recently shown that PARP1 plays an important role in the mechanism of atherosclerosis. PARP1, a member of the PARP enzyme family, is an abundant nuclear protein which functions as a DNA nick-sensor enzyme. Poly (ADP-ribosylation) contributes to DNA repair and to the maintenance of genomic stability under normal circumstance. Overactivation of PARP consumes NAD⁺ and consequently ATP, culminating in cell dysfunction or necrosis. This cellular suicide mechanism has been implicated in the pathomechanism of atherosclerosis, myocardial ischemia, diabetes, and diabetes-associated cardiovascular dysfunction. Interestingly, several new and unexpected regulators of PARP1 activation have been found, including kinases, polyamines, caffeine metabolites, theophylline, and tetracycline antibiotics. The intracellular Ca²⁺ and NF- κ B also participate in the regulatory mechanism. This review summarizes the biological function and general principle of targeted PARP, the possible pathomechanism of atherosclerosis, and the latest progress of PARP1-regulated atherosclerosis, which will make great strides in the study of atherosclerosis.

Key words PARP1, atherosclerosis, DNA damage, NF- κ B, cardiovascular disease, intracellular Ca²⁺

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00340

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30970363), Natural Science Foundation of Guangdong Province (S2011010003403) and Guangdong Province Higher School Talent Introduction Special Funds (C10207).

**Corresponding author.

Tel: 86-13539402617, E-mail: chenglong_scnu@qq.com

Received: July 21, 2011 Accepted: October 24, 2011