

衰老及相关疾病与细胞信号转导的关系

任超 张利平

(河北大学生命科学学院, 保定 071002)

摘 要: 概述了衰老及相关病变与细胞信号转导障碍或异常的密切关系。细胞与细胞间或细胞与环境间无时无刻不在进行着信息联系, 信号转导途径的任何环节出现问题, 都可引起细胞生长失控, 进而引起病变。因而了解细胞衰老机理和信号转导途径, 从分子水平上认识、预防和治疗疾病有着深远的意义。

关键词: 衰老 端粒 细胞信号转导 细胞凋亡 小窝

Connection of Senescence and Pertinent Diseases with Cell Signal Transduction

Ren Chao Zhang Liping

(College of Life Sciences, Hebei University, Baoding 071002)

Abstract: This paper reviews the close connection of senescence and pertinent pathological changes with cell signal transductions which have brought obstacles or abnormality. There always exists information contact between cell and environment or cells each other. If every tache of signal transduction makes a mistake, it will undoubtedly bring cells out of control and then ulteriorly elicit pathological changes. Therefore it is significant to understand cellular senescence mechanism and the pathways of signal transduction, foremore to study, prevent and treat diseases at molecular level.

Key words: Senescence Telomere Cell signal transduction Cell apoptosis Caveolae

构成生物体的基本结构和功能单位——细胞经常发生着衰老和死亡, 同时又不断有新的细胞来代替, 它们受遗传信息和环境变化信息的双重调节控制。衰老又称老化, 通常指生物发育成熟后, 在正常情况下随着年龄的增加, 机能减退, 内环境稳定性下降, 结构中心组分退行性变化, 趋向死亡的不可逆的现象。细胞与细胞间或细胞与环境间无时无刻不在进行着信息联系, 细胞间通讯在多细胞生物中极为重要。例如, 胚胎细胞的生长、转移、分化及形成特定的组织等, 都要依靠信号在细胞间的传递。在成体中, 细胞信号协调着正常细胞的行为和对创伤、感染的应答。一旦这些信号途径受阻, 便会引发肿瘤、糖尿病、免疫缺陷、神经疾病和心血管系统的疾病。各种生物活性物质(包括细胞因子、神经传递基质、激素等)的生成、释放、受体结合、活化、失活等过程

都要经过一系列信号转导过程。细胞的生存延续与死亡(或凋亡)都要接受多种细胞因子诱发的信号转导的严密调控, 均受细胞因子间相互平衡的调节。人类许多疾病的发生、发展和治疗均与机体信号转导密切相关, 信号转导的改变是许多老年发病机制的关键环节, 衰老状态下机体信号转导的改变, 直接或间接地对机体产生多方面的影响。因此加深对信号转导的认识, 有助于从分子水平上认识和治疗疾病。

1 衰老与信号转导机制

1.1 衰老的分子机理

1.1.1 衰老与细胞内部结构变化 衰老的细胞膜通透性减弱, 膜上酶的含量下降, 膜内外物质交换控制能力减弱, 细胞识别能力降低; 线粒体和线粒体的嵴数减少, 从而减少其产生的能量, 不能满足机体的

收稿日期: 2004-09-03

作者简介: 任超(1971-), 男, 汉, 安徽省安庆市人, 河北大学 2002 级微生物学专业在读硕士研究生

电话: 0312-5074406 E-mail: renchao7110@yahoo.com.cn

能量供应;引起内质网上核糖体丢失或排列紊乱,以致合成蛋白质减少。细胞核浓缩,核仁减少,有的染色体上遗传基因关闭,致使复制、转录、翻译蛋白质功能减退,核功能衰退,细胞分裂逐渐停止,必然造成细胞衰老。

1.1.2 衰老与核遗传基因 衰老是遗传基因控制程序化的过程,不同种属生物之所以有不同的寿命,是因为它们的出生、发育、成熟、衰老和死亡都是由遗传基因决定的。许多研究表明:体外培养细胞的传代发现每种细胞分裂的次数有一定限度。小鼠成纤维细胞仅传 14~28 代;龟成纤维细胞可传 90~125 代;成年人成纤维细胞可传 14~20 代;老年人则更少。

1.1.3 衰老与端粒缩短 端粒(telomere)是线性染色体自然末端的特殊结构,由 DNA 和蛋白质组成的高度重复顺序。端粒功能的缺失会造成严重的遗传不稳定性,影响染色体的完整性和传代的连续性,并能导致细胞生活力和更新能力的丧失。如果缺失,染色体不稳定,容易发生重复、易位、倒位、双着丝粒、环状或其它结构畸变。各种生物端区序列不尽相同,但真核生物端区 DNA 序列具有高度保守性。在半保留复制时,复制方向从 5'→3' 先合成多个片段(冈崎片段),每个片段需要一段 RNA 引物,当除去 RNA 引物后, DNA 添补空缺,并延长连接形成一条长链。如果经过多次复制,端区不能添补空缺而缺损,那么染色体端区长度将逐渐缩短,导致染色体稳定性下降。

染色体复制过程,会导致端区缩短,而端聚酶则能延长端区,达到一个平衡。若无端聚酶活性或活性减弱,染色体将逐代缩短,最终导致细胞衰老而死亡。

正常的细胞在经历了有限次的分裂后,总要停止分裂进入衰亡,而这种衰亡是一个由遗传因素编程的过程。首先,细胞进入由细胞周期调控基因 p53/p21 和 p16/RB 两条可能途径控制的 M1 期(mortality stage 1),又称衰老期(Senescence)^[1]。这一过程的起始有可能是缩短到临界长度的端粒激活了 DNA 损伤的反馈机制,此时的端粒通常还存在数千碱基对的重复序列;也可能是由亚端粒区域的基因或者是与端粒相关的转录因子的起始有关^[2]。在 M1 期,

细胞被阻于 G₀或 G₁期,不再进入 DNA 复制的 S 期。然而,一旦 p53 的功能被改变或抑制,如用 SV40 的大 T 抗原或 E6/E7 乳头瘤病毒蛋白(papillomaviral protein)处理,细胞会持续分裂并使端粒继续缩短,直至进入第二个阶段 M2 期(mortality stage 2),又称危机期(Crisis)^[3]。在 M2 期,端粒的长度已大大缩短,不再行使保护染色体末端的功能,于是染色体的融合和断裂会频频发生,细胞逐渐走向凋亡(apoptosis)。现已证明, M1 和 M2 期都是受端粒的缩短控制的^[4,5]。

患有早衰症的病人体中,往往会发现细胞的端粒异常。赫吉二氏病(Hutchinson-Gilford progeria)是一种儿童从两岁开始加速衰老的明显的早衰综合症。对患者的成纤维细胞进行体外培养后发现,其端粒长度明显短于同龄的对照细胞,并且更早地进入 M1 期,与细胞复制力的降低相一致^[6,7]。

随着对衰老基因及端粒长度的研究,对衰老的分子机制有了更加深入的认识,提出了衰老的复合途径假说(Multiple pathway of senescence),认为衰老是一种由多基因调控,受多个环境因素影响的复杂的遗传现象,目前已知细胞衰老基因可分为两种:一是细胞增殖调控基因,如 p53、p16、RB 等;二是端粒酶调控相关基因^[8],这两类基因都存在表达转录后的磷酸化信号转导通路。p53 为抑癌基因,在细胞增殖调控、细胞衰老及凋亡中发挥负调节作用,最近发现一种抑癌基因 ING1,能够编码核酸蛋白 p33ING1,后者是 p53 信号转导通路中的一个成分,在衰老机制中与 p53 共同发挥负调节作用^[9]。尽管端粒与转录和细胞周期之间的信号转导通路尚未确定,但已知端粒蛋白激酶和脂蛋白激酶活性在维持染色体的稳定性中发挥重要作用,足以说明在端粒与细胞周期之间存在信号转导通路^[10],如果转导通路发生障碍或紊乱,将会影响衰老的进程。

1.2 信号转导机理

信号转导(signal transduction)是指由细胞外信号转为细胞内信使的过程,可以通过细胞表面受体与配体分子的高度亲和力,进行特异结合,从而诱导受体蛋白构象变化,使细胞外信号顺利通过细胞质膜进入细胞内。朱玉贤等认为,一般情况下,受体分子活化细胞功能的途径有两条^[11]:一是受体本身或蛋

白质具有内源酪氨酸激酶的活性, 细胞内信号通过酪氨酸激酶传递; 二是配体与细胞表面的受体结合, 改变受体的构象, 使受体与位于细胞质膜内侧的 G 蛋白三聚体结合, 通过 G 蛋白介导的效应系统激活细胞内有关的酶系统^[12, 13], 从而传递信号。

2 相关衰老疾病与信号转导

2.1 老年性痴呆 (Alzheimer's disease, AD)

已有证据显示, 神经组织糖代谢紊乱、氧化应激、前糖终产物 (Advanced glycation endproducts, AGEs) 的形成, 以及它们之间的恶性循环是 AD 发病的重要因素, AGEs 相关蛋白是生物老化的普遍现象, 然而, 它并不仅仅是一个衰老的标志, 更重要的在于它对组织和细胞产生不利的生物学效应, AGEs 可以激活细胞内的信号转导通路, 导致细胞素和自由基产物的上调, 氧化应激多途径的介入, 引起细胞损伤^[14]。AD 的组织病理和生化的特征性标志是 β -淀粉样肽 (A β), 研究证明: A β 与细胞内信号转导有直接关系, 在大鼠脑老化研究中发现, 老龄大鼠神经

组织中蛋白激酶 C (PKC) 的作用十分重要, 许多长效和短效的功能如离子通道改变、受体脱敏、神经介质释放、突触效率等均有 PKC 的参与, 并且发现镶嵌蛋白 (Anchoring proteins) 可以介导 PKC 的亚细胞定位, 活化的激酶 C 受体 (RACK1) 也参与 PKC 介导的老年大鼠脑组织信号转导过程^[15]。

2.2 细胞凋亡信号转导与心血管疾病

细胞凋亡 (apoptosis) 是指细胞在自身基因调控下, 启动其内部机制, 主要是内源性 DNA 内切酶的激活而发生的一种主动性死亡的过程, 细胞凋亡亢进或受抑在一些疾病发生、发展中居重要地位。由细胞凋亡异常所致的疾病称凋亡失调性疾病 (disease desregulated apoptosis, DDA)。DDA 和细胞凋亡信号转导有密切关系。研究表明, 众多的调控基因正逐渐地被组装成一条条信号转导通道, 并以瀑布式反应相继被激活, 导致细胞凋亡。现就 Fas/FasL (Fas 配体) 和 TNF/TNFR1 (TNF 受体) 系统加以说明 (图 1)。

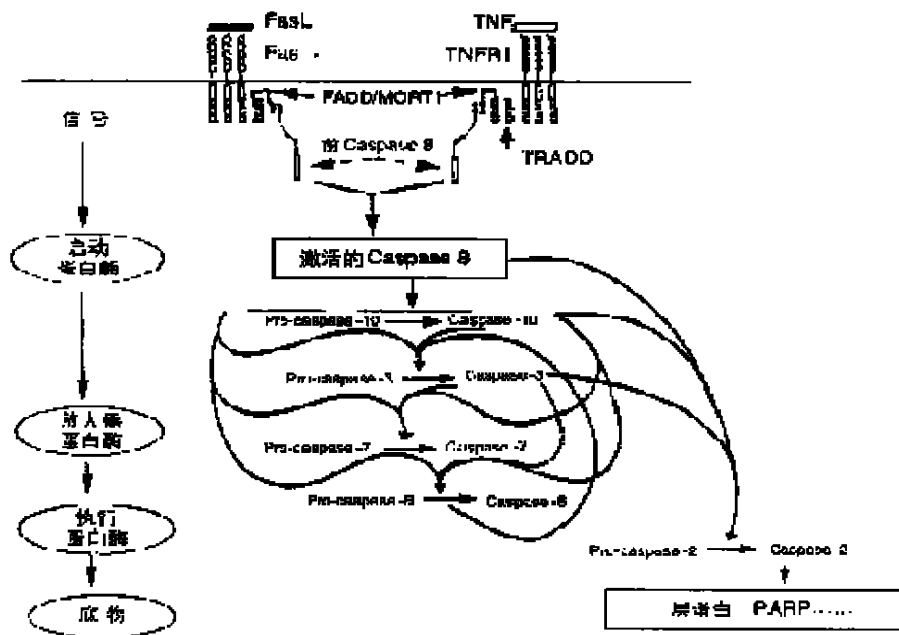


图 1 Fas/FasL 和 TNF/TNFR1 信号转导系统^[16]

许多细胞凋亡的诱导因素, 如糖皮质激素、生长因子的缺乏、肿瘤坏死因子 (tumor necrotizing factor

TNF) 病毒感染、活性氧等, 主要通过 Fas/FasL 和 TNF/TNFR1 这一共同途径进行细胞凋亡信号转

导^[17~19]. TNF 受体家族诱导凋亡的信号转导途径主要是: FasL(又称死亡配体)与 Fas 结合导致 Fas 胞内的死亡区形成三聚体的活化形式,随后引起与之结合的 Fas 死亡区结合蛋白(Fas associating protein with death domain, FADD)构象发生改变, FADD 再与 FLICE(天冬酰胺特异酶切的半胱氨酸蛋白酶家族,即 Caspases 蛋白酶家族的第 8 个成员 Caspases-8 的前体)结合后导致后者的活化并裂解,其裂解产物 p10 和 p20 亚基形成异聚体后即成为有活性的半胱氨酸蛋白酶,从而启动 Caspases(人的家族已发现有 10 个成员,分别命名为 Caspases1~10)相关蛋白酶级联反应,最终导致细胞凋亡^[16]。

2.3 肿瘤

肿瘤与衰老一直有密切的关系,癌本身就是上皮的衰老退化,肿瘤的发生主要是由于失去了正常基因调控而导致的基因型质变,在原癌基因与抑癌基因的相互调控机制中有信号转导的参与^[20]。端粒酶与肿瘤的关系目前已经证实,端粒酶存在失活与再活化机制,它是一系列信号转导的过程^[21]老年机体肿瘤发生时其信号转导过程较年轻组更具有复杂性^[22]。

2.4 免疫功能紊乱

免疫功能紊乱是机体衰老的特征之一,由于 CD95 的过度表达,导致老年人产生自发性细胞凋亡,其发生率高于年轻人。CD95 为 Fas 抗原,通过 Fas 信号转导通路诱导凋亡,维持 T 细胞的稳定,调控免疫系统^[23]。

2.5 小窝(caveolae)病变引发的疾病

小窝(caveolae)是细胞质膜向内凹陷所形成的囊状结构,直径约 50~100nm。Caveolae 是一种特化的细胞质膜结构,主要由脂类和蛋白质组成。脂类成分主要包括胆固醇、鞘糖脂(glycosphingolipids, GSLs)、鞘磷脂(sphingomyelin, SPH),这三者构成 caveolae 的脂质核心。若 caveolae 中的胆固醇含量大量降低,则内陷的 caveolae 数目将减少。这种特化质膜结构于 40 余年前首先发现于上皮细胞和内皮细胞膜。人们一直认为, caveolae 的功能主要是参与跨膜的物质转运,近年的研究发现, caveolae 亦是细胞信号分子富集和信号转导的枢纽,其主要的结构蛋白——小窝蛋白(caveolin)对许多关键信号分子

的活性状态起直接调控作用^[24]。目前认为, caveolae 在信号转导中发挥枢纽作用,多条信号转导途径的信号分子均集中于此,而 caveolin 对其中多种关键性信号分子的活性状态起直接调控作用,尤其是负性调控作用,从而参与细胞分化、增殖、肿瘤发生、炎症、肌病、心肌肥厚、衰老等多种病理、生理过程。但是, caveolae 在信号转导中发挥作用的具体机制,不同信号转导途径在 caveolae 中如何相互影响, caveolae 和 caveolin 参与各种病理、生理过程的具体机制尚待深入研究。

3 展望

细胞信号转导的研究与生命科学中的许多重要问题密切相关,它已成为了解错综复杂的生命现象不可缺少的内容,并且成为生命科学多领域、多层次的纽带。深入探讨有关细胞信号如何协调进行精细调控来决定细胞存活或死亡,将为阐明老年病症及癌症的发生和防治以及许多与防止细胞损伤的相关疾病的治疗提供新思路、新线索。研究信号转导途径对于人们认识一些疾病的发病机制,了解细胞信号转导异常与衰老相关疾病的关系,设计和开发能阻断或激活某些信号转导途径的新型小分子治疗药物更具有重要的理论意义和应用价值。

参考文献

- 1 Thomas DW. J Pathology, 1999, 187: 100~111.
- 2 Shay JW. Nature Genet, 1999, 23: 382~383.
- 3 Montalto MC, Phillips JS, Ray FA, et al. J Cell Physiol, 1999, 180(1): 46~52.
- 4 Wright WE, Shay JW. Curr Opin Genet Dev, 2001, 11: 98~103.
- 5 Bosni A, Ouellette M, Folks M, et al. Science, 1998, 279: 349~352.
- 6 Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, Goldstein S, et al. Sci, 1992, 89: 10114~10118.
- 7 Ouellette M, McDaniel LD, Wright WE, et al. Hum Mol Genet, 2000, 9: 403~411.
- 8 Horikawa I, et al. Progression of the American Association of Cancer Research, 1996, 27: 661.
- 9 Garkavtsev I, et al. Nature, 1998, 391(6664): 295.
- 10 Harley CB. Cancer Surv, 1997, 29: 263.
- 11 Zhu YX, et al. Modern Molecular Biology, 1997, 3: 315~326.
- 12 Wang KR, et al. Cell Biology, 1998, 11: 413~417.
- 13 Shen T, et al. Biochemistry, 1998, 2: 447~450.

(下转第 19 页)

APOB 结合能够为脂转运到新生 APOB 而不是在膜之间无用的转运提供一种机制。过剩的脂化可导致 MTP 上关联的中级脂蛋白颗粒的形成。在一些点上 MTP 被释放则要导致原始脂蛋白颗粒的形成。众所周知 APOB-MTP 结合的抑制则导致 APOB 的分泌降低。但是否降低分泌对于蛋白降解是不重要的或次要的, 现在仍然是不明确的。

5.3 膜上的关联区

膜关联可能是与脂肪滴的形成和稳定化有关联的, MTP 关联的脂肪滴能够通过传递向药丸一样的脂肪而与脂蛋白组装有关联。另外脂肪-MTP 的关联对原始脂蛋白颗粒的生源论来说是十分重要的。已经表明 MTP 脂肪关联能与 APOB 高度亲和。与脂肪关联的 MTP 结合到 APOB 上对于新生 APOB 的包围有直接作用。这就可以使原始颗粒通过单一步骤而避免连续添加脂肪分子过程来形成。这过程被认为是提高能够获得的脂肪中最主要的过程。对膜上与 MTP 关联的区域的抑制可能降低在 ER 内膜上脂肪滴的形成和减弱原始颗粒的增大。

6 结语

综上所述, MTP 是一种多功能蛋白, 它在脂蛋白组装过程中是必须的。因此通过阐述一些有关 MTP 的最新研究报道, 其目的是能更好地认识和研究其功能。现在其已经知道的功能主要在脂蛋白的组装和分泌中起作用; 也许除此以外, MTP 还有其他的生理功能。例如: MTP 可能作为辅助因子诱发蛋白质的某些折叠, 同样 MTP 也可能在脂肪分泌或流动中起作用而不是与 APOB 有关系。^[12]

在现在的畜牧业中尤其是在家禽生产中(以鹅

为尤)脂肪肝(肥肝)生产尤为重要, 可以显著提高其经济效益同时其产品也是世界上著名的食品之一, 但近来研究表明国外品种的肥肝比起中国品种的肥肝在色泽、成分含量、大小重量等许多指标上都有显著性差异。而在肥肝形成过程中 MTP 蛋白是生脂以及脂肪沉积中的一个重要影响蛋白, 因此对 MTP 的生理、生化功能的研究, 将有助于了解禽类在品种之间在分之机制上的遗传差异, 从而进一步地指导畜牧业中的品种改良及个体筛选, 以便提高经济效益。同时在医学上, 人类脂肪肝病变以及无 β 脂蛋白血症都与肝中脂肪沉积有关, 同时对 MTP 的研究将有助于探讨人类上一些重要疾病的形成机制, 从而可以有针对性地进行药物开发和疾病治疗来造福人类。

参考文献

- 1 Wetterau JR, et al. *Biophys Acta*, 1986, 875: 610~ 617.
- 2 Wetterau JR, et al. *Chem Phys Lipids*, 1985, 38: 205~ 222.
- 3 Wetterau JR, et al. *J Biol Chem*, 1990, 26: 9800~ 9807.
- 4 Shoulders CC, et al. *Nature Struct Biol*, 1994, 1: 285~ 286.
- 5 Atael A, Wetterau JR. *Biochemistry*, 1994, 33: 15382~ 15388.
- 6 Raabe M, VENIANT MM, Sullivan MA, Zlot CH, Wong JS, Hamilton RL, Young SG. *J Chin Invest*, 1999, 103: 1287~ 1298.
- 7 Wang Y, Tran K, Yao Z. *J Bio Chem*, 1990, 274: 27793~ 27.
- 8 Kulinski A, Rustaeus S, Vance JE. *J Biol Chem*, 2002, 277: 31516~ 31525.
- 9 Mann CJ, Anderson TA, Read J, et al. *J Mol Biol*, 1999, 285: 391~ 408.
- 10 Liang J, Ginsberg HN. *J Biol Chem*, 2001, 276: 28606~ 28612.
- 11 Hussain MM, Shi J, Dreizen P. *J Lipid Res*, 2003, 44: 22~ 32.
- 12 Bakillah A, El Abbouyi A. *Front Biosci*, 2003, 8: D294~ D305.
- 14 Munch G, et al. *J Neural Transm*, 1998, 105(4~ 5): 439.
- 15 Battaini F, et al. *Trend Neurosci*, 1997, 20(9): 410.
- 16 董传仁, 苏君梅. 微循环学杂志, 2000, 10(4): 6~ 8.
- 17 Nagata S. *Cell*, 1997, 88: 335.
- 18 Cohen Gm. *Biochem J*, 1997, 326: 1.
- 19 Steller H. *Science*, 1995, 267: 1: 445.
- 20 Rew DA. *Eur J Surg Oncol*, 1998, 24(5): 362.
- 21 Harley CB. *Cancer Surv*, 1997, 29: 263.
- 22 Othieno Abinya NA. *East Afr Med J*, 1997, 74(10): 671.
- 23 Potestio CR, et al. *Mech Ageing Dev*, 1998, 102(2~ 3): 221.
- 24 孙东明, 王宏伟. 国外医学·生理、病理科学与临床分册, 2002, 22(3): 245~ 247.

(上接第 15 页)