

热点评析

美国《Science》杂志评出2011年十大科学突破 ——清除衰老细胞可以延缓衰老性疾病的发生

郭礼和 朱丽华

美国《Science》杂志评出2011年十大科学突破,本刊连续给予了介绍。本刊前两期(中国细胞生物学学报 2012; 34(2): 195-6. 中国细胞生物学学报 2012; 34(3): 295-7.)分别介绍了在阻断艾滋病传播和光合作用研究领域所取得的突破性研究成果,本期重点介绍科学家们在抗衰老领域所取得的研究成果。

衰老和死亡是生物界的普遍规律,从远古时代人们对这一规律就很好奇。春秋时代,有位学生问孔子,“人为什么会死?”孔子回答道:“未知生,焉知死?敬鬼神,而远之。”孔子因不懂生命科学,无法回答为什么人类会有生老病死的规律,故而采取了回避态度来回答学生的问题。今天,生命科学已经处于知识爆炸时代,许多问题都有了比较明确的回答,但若刨根问底,实际上还有许多细节问题很难回答,人的衰老机制就属于这一类问题。

人的衰老就其本质来说就是细胞的衰老和死亡,因为人的机体是由细胞组成的。作为生物有机体的基本单位,细胞也在不断经历生老病死这一过程。机体内细胞代谢能力下降和总数量减少,就会表现为人的机体组织萎缩和生理功能的衰退,外表就会出现衰老症状。细胞的衰老和死亡不是等到人体开始出现衰老之后才会发生,而是从胚胎发育开始直到机体死亡,每时每刻都在发生,同时细胞的增殖也在不断地发生。人体衰老过程是体内细胞增殖和细胞衰老两者总量的变化造成的,随着年龄的增长,机体内的衰老细胞数量会越积越多。以胎儿的降生到青春发育这段时期,机体内细胞总数会增加,代谢能力处于上升期,这是人生中生命活力最为旺盛的时期;但是,机体内每时每刻仍有细胞在衰老和死亡(尤其是消化道和血液细胞),同时又有新增殖的细胞来代替它们,故而看不到衰老现象出现。例如:人体内的红细胞,每分钟要死亡数百万至数千万之多,同时,又能产生大量的新的红细胞替

补上去,维持总数的平衡;人的皮肤表皮细胞大约28天要更换一次。青春期过后,机体内的细胞总数和代谢能力处于相对平衡期。过了三十岁之后,机体细胞总数和代谢能力下降开始显露了。俗语云:人过三十,日过午。过了四十岁后,人的脑垂体激素分泌开始向老年人模式方向调整;过了六十岁之后,人的体型和器官机能就明显进入老年时代了。

人生的每个时刻虽然都有细胞增殖、分化、衰老、死亡的发生,但是每种组织和器官发生的情况却有很大的差异。与外界环境、空气、食物接触密切的细胞情况变化较大,例如皮肤、呼吸道、血液、心脑血管、消化道和排泄器官等。另外,细胞每次分裂,它的染色体两端的端粒会短一截,短到一定程度染色体就不稳定了(人细胞平均分裂50~60次为限),细胞就要停止分裂,进入衰老阶段。细胞进入衰老期就会出现水分减少、老年色素(脂褐色素)累积、酶活性降低、代谢速率变慢等一系列变化。同时,衰老和死亡的细胞会产生代谢废物和毒素,诱发周围组织的慢性炎症反应,从而导致一些衰老疾病缠身,例如:皮肤变薄、皮下脂肪减少、肌肉萎缩、骨质疏松、易患白内障、神经功能减退、代谢性和心脑血管疾病容易发生等。

细胞衰老的原因很复杂,对此人们提出的假设或学说也是五花八门,下面简要予以说明:激素学说(分泌模式改变和数量减少);蛋白质合成代谢能力下降(随着年龄增长氮代谢由正平衡转变为负平衡);缺损的生物大分子积累(包括DNA和蛋白质的缺损和交联);代谢废物的积累(例如脂褐质和 β -淀粉样蛋白的沉积等);对自由基的防御功能下降(清除自由基功能下降和自由基的积累);基因突变积累(DNA修复能力下降和突变的积累);端粒缩短的限制(细胞分裂次数受到染色体两端的端粒长度限制,每次分裂染色体的端粒就会短一些,短到一

定程度染色体就会不稳定, 细胞就会停止分裂); 重复基因失活(例如rRNA基因拷贝数随着年龄增长而减少); 衰老基因表达增强和产物的积累(衰老基因与DNA修复基因或抑癌基因可能是同一类基因, 细胞生长时间越长可能出现的差错就会越多, 为了纠正差错或防止癌变, 衰老基因表达就会增强, 其产物就会积累增多); 干细胞衰老(干细胞差错积累和增殖能力下降); 细胞自噬能力下降(细胞清除变质的分子和受损的细胞器的能力下降), 等。

美国明尼苏达州梅约临床医学院儿童和青少年医学系于2011年11月在《Nature》杂志上发表的一篇研究通讯^[1]被《Science》杂志评为突破性研究成果, 他们的论文题目为“清除p16Ink4a阳性的衰老细胞可以延缓衰老相关的疾病发生”。在这篇研究论文发表之前, 科学家们已经发现, 随着年龄增长机体清除衰老细胞的能力变弱, 导致衰老细胞的堆积可占到机体的10%。同时, 细胞的衰老也是人体重要的调节机制, 对正常组织的修复、抑制肿瘤形成和生长至关重要。但是, 细胞的衰老或死亡会分泌有害物质, 对邻近正常组织和细胞的结构和功能造成伤害, 并引发慢性炎症, 产生许多老年性疾病(例如: 糖尿病、高血压、老年痴呆等), 甚至罹患癌症。如果在衰老性疾病出现之前或发病之后清除了这些衰老细胞, 将会对这些疾病的发生产生什么影响? 上述论文的研究内容就是为了回答这一问题。

在介绍上述论文内容之前, 让我们先介绍2004年在《The Journal of Clinical Investigation》上发表的另一篇题目为“*Ink4a/Arf*表达可作为细胞衰老的生物标记”的论文^[2]。已经知道, *p16INK4a*和*ARF*是肿瘤重要的抑制基因, 它们的表达可以强烈地抑

制肿瘤的生长, 但也能导致组织和细胞修复和再生抑制。人体的衰老是因为身体组织再生和修复的能力随着年龄的增加逐渐下降。所以, 研究人员相信*p16INK4a*和*ARF*表达水平的上升会导致细胞增殖能力的下降。研究人员不仅用实验证明了这种设想, 同时还发现减少卡路里热量摄入也能抑制*p16INK4a*和*ARF*表达的增加。这意味着*p16INK4a*和*ARF*表达水平的下降可能就是“限制卡路里热量摄入”的抗衰老机制。研究还表明短期的节食并不能逆转衰老过程, 只有长期限制卡路里热量摄入才会对*p16INK4a*和*ARF*的表达产生影响。这项研究表明这两种蛋白质的表达水平可能成为细胞衰老的一种重要生物标记, 后续的研究也证明了它们可作为衡量机体衰老的临床指标。

目前已经知道, *p16-INK4a*蛋白是细胞周期依赖性蛋白激酶抑制家族成员, 能与CyclinD竞争性结合CDK4/6, 从而抑制CDK4/6的激酶活性, 使pRb去磷酸化, 继续保持Rb与转录因子E2F的结合状态, 使细胞不能进入S期, 只能停留在G₁期, 阻断细胞增殖。*p16-INK4a*表达的增高不仅能抑制肿瘤的生长, 同时也能抑制细胞正常的修复和增殖, 从而造成细胞衰老, 它的表达高低和产物在细胞内的积累可作为细胞衰老程度的指标, 利用这一标志物可研究细胞衰老的程度和机制。

梅约临床医学院的科研人员就是利用*p16^{Ink4a}*的启动子来构建*INK-ATTAC*转基因鼠的(图1)。*p16^{Ink4a}*的启动子可带动*ATTAC*基因和绿色荧光蛋白(EGFP)基因的表达。*ATTAC*基因编码的是一个融合蛋白, 它是由FK506(抗器官移植排斥的免疫抑制剂)结合蛋白(FKBP)和Caspase8(一种细胞凋亡蛋白酶)融合

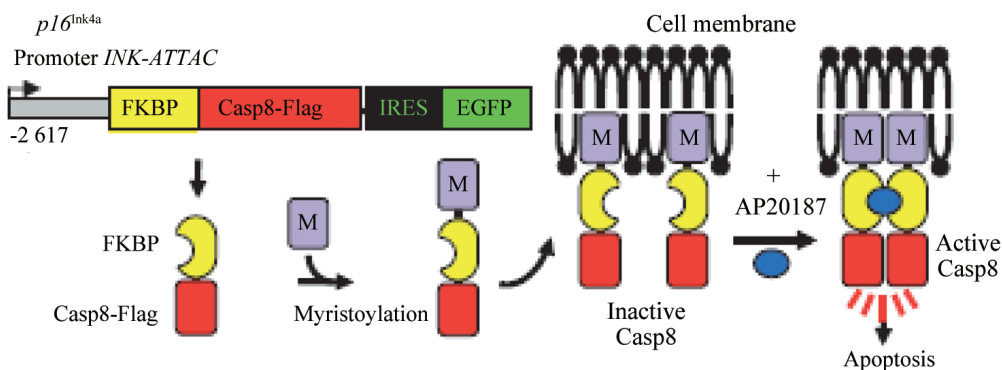


图1 *INK-ATTAC*转基因鼠的构建

而成的。细胞衰老可引起p16^{Ink4a}表达及其产物在细胞内的积累,同时它的启动子也会带动ATTAC融合蛋白表达。豆蔻酸(M)可以酯化融合蛋白,从而牵引表达的融合蛋白结合到细胞膜上,在人工合成的药物AP20187(结构上与FK506相似)作用下,融合蛋白可以形成二聚体,从而激活Caspase8,引发细胞凋亡(图1)。这种机制引起凋亡的细胞应属于衰老的细胞,因为这种凋亡是p16^{Ink4a}启动子活跃带动融合蛋白表达所引起的。

在梅约临床医学院科研人员构建的转基因鼠中,可用人工合成的药物AP20187来清除小鼠体内的衰老细胞,然后观察这种清除机制对小鼠衰老疾病发生的影响。他们观察了小鼠三种老化症状的变化,即眼内白内障形成、肌肉组织和皮下脂肪的萎缩。小鼠若在衰老之前开始终生服用AP20187药物,

可以明显延迟与年龄相关的白内障发生、肌肉组织和皮下脂肪的萎缩;若小鼠已经衰老、并且上述疾病已经发生,这时候服药虽然不能扭转已经发生的机能衰退,但可以延缓上述疾病发展的进程。虽然服用药物不能延长寿命,但对动物的生命活动和生活质量能有很大提高。

这项研究成果的意义在于可为抗衰老研究开辟新的思路,也为抗衰老药物研制提供理论指导。

参考文献 (References)

- 1 Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, *et al.* Clearance of p16^{Ink4a}-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 2011; 479(7372): 232-7.
- 2 Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, Kovalev GI, Al-Regaiey K, Su L, *et al.* Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J Clin Invest* 2004; 114(9): 1299-307.