

衰老生物化学

人民

59.5187

社

衰老生物化学

(印)M.S.卡南高 著

SHUAILAO

SHENGWU
HUAXUE

人民卫生出版社

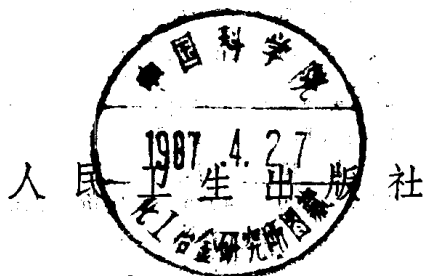
59.5187
170

衰老生物化学

[印] M. S. 卡南高 著

陆中定
蒋正齐 译
温文倩
张贺忠
李振华 校
陆中定

3/25/06



内 容 简 介

本书内容包括：衰老和寿命的一般概念，衰老时染色质、酶、激素、胶原和免疫系统的改变，交联键、自由基和衰老色素与年龄的关系，以及目前流行的几种衰老起因理论。各章末附有概括性的摘要和参考文献。

本书供医学院校师生及从事衰老寿命研究工作者参考。

Biochemistry of Ageing

M. S. Kanungo

Academic Press

1 9 8 0

衰 老 生 物 化 学

[印] M.S.卡南高 著

陆中定 等译

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京顺义北方印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 11 $\frac{1}{2}$ 印张 4插页 249千字

1985年5月第1版 1985年5月第1版第1次印刷

印数：00,001—7,280

统一书号：14048·4926 定价：2.65元

[科技新书目 91 — 81]

译者的话

《衰老生物化学》一书是 M. S. Kanungo 根据自己在衰老生物化学方面的研究工作和教学实践写成的。书中从介绍必要的生物化学基础知识开始，引用了近年来的科学研究成果，对于衰老和寿命的一般概念，衰老时染色质、酶、胶原、激素和免疫系统的改变，交联键、自由基和衰老色素与年龄的关系，以及目前流行的几种衰老起因理论，进行了详细的论述。各章末附有概括性的摘要及参考文献。

“衰老生物化学”是“衰老生物学”的一个重要分支；“衰老生物学”是老年学(Gerontology, 主要包括衰老生物学、老年医学、老年心理学和老年社会学等领域)的基础部分，它研究人和各种低等、高等生物有机体衰老的发生、生殖直至死亡的规律。为提高生命质量，增加健康工作年限，治疗老年病和延缓非生理性衰老提供了必要的理论基础。译者从自己的研究中体会到，掌握衰老生物化学方面的知识对于已进入和渴望进入衰老科学研究领域的人来说，至为重要。

近代老年学研究目前正在我国开展起来，但愿此书能对有志于衰老和寿命研究的同志有所裨益，这实为我们翻译此书的目的。

译稿蒙王焕葆和赵增翰同志于百忙中仔细审阅，并提出了许多宝贵意见，在此表示感谢；此外，对有关审校和抄写译稿以及整理图表的同志，在此一并致谢。

《衰老生物化学》涉及的科学面较广，加之译者水平有限，

39583

错误和不当之处在所难免，敬希读者指正。

译者

1983年12月于北京

[2]

序

研究衰老问题的科学引起了越来越多的科学界人士的注意，尤其在过去的二十年间，其发展更是一日千里。这主要是由于衰老过程本身即是一个复杂的基本生物学课题，研究起来十分引人入胜；同时还由于社会上老年人数急剧增加，有关各国政府对此十分关心。在西方国家，有些大学现在已把衰老作为一个学科而在大学及研究生院讲授。过去二十年间科学家们已经积累了大量的、特别是与年龄相关的生物化学变化的资料，其中一些并已由多位专家分章撰写成巨册。然而，对于刚刚进入衰老研究领域的人或缺乏衰老生化基础知识的人来说，这些资料似乎仍是较深奥而难以理解的。

在对衰老的生物化学和分子生物学方面研究了15年之后的今天，我想，如果把衰老生物化学知识的各个方面分别加以剖析，指出其中的不足之处，并提出仍待进一步研究的种种问题，一定会对那些新入门的研究者和攻读衰老课程的青年学生有所帮助。对衰老生物化学的各个方面先介绍其基本知识，接着再介绍其与年龄相关的各种变化，这不仅对初入衰老科学领域的研究人员可能有益，而且对那些想对衰老生物化学的某一专题进行研究、但需要一些基础知识的人员也可能有所裨益。我不想让这本书成为一个资料库或一本目录册，但它可用作衰老研究者的参考书和衰老生物化学这门课程的教科书。我希望本书会有助于未来对衰老的研究；然而由于本书是在这个领域内所做的这种编辑方式的第一个大胆尝试，遗漏和错误在所难免，欢迎读者提出改进意见。我深

知仅由一个作者来写一本像衰老这样一种涉及多学科题材的书所冒的风险。尽管我一直试图保持客观的态度，但对于各个方面、各个问题的论述，仍不免带有个人的倾向性意见。所以，一旦有了适当的资料，我是愿意及时加以修改的。如果本书能对初入衰老科学领域之门的年轻研究者有所激励，或使他们对书中所提到的某些问题发生了兴趣，那就算达到了撰写本书的目的。同时，这也就向我们理解“衰老是什么”的总目标前进了一步。

当由单独一个作者撰写一本涉及多学科题材的书时，还有一个容易出现的问题，那就是对于所涉及各个领域论述的深度和广度是否得当。本书完全略去了关于植物衰老问题研究的内容，这可能使人产生一些疑义。但是我想，既然我没有在植物衰老方面做过什么工作，也没有系统地查阅有关的文献，硬要对这样一个不熟悉的领域加以论述，那是不明智的。然而，在植物衰老和动物衰老之间存在着一些相似之处；当我们有一天弄清楚衰老的基本原因之后，也许会发现植物衰老的原因与动物是相同的。因而，尽管本书略去了植物衰老方面的内容，但植物衰老的研究者们仍能发现，本书中的一些章节对他们的工作也是有用的。

关于染色质的那一章，我有意把内容加以扩展了。这是因为对真核细胞基因组的组成、结构和功能方面的知识，在过去的五年中有了巨大的发展，而对于衰老有兴趣的研究者们可能对此还不够熟悉。因为衰老的原发性原因有其遗传基础，故对真核细胞基因组较深入的了解，对于进行衰老问题的深入探究是必需的。

因为我自己并不是对所有各方面的知识都内行，所以我请了几位专家朋友对于他们的研究领域的各章加以审阅和自

由评论。对此，我要特别感谢 R. C. Adelman, P. Bornstein, S. C. R. Elgin, L. Hayflick, R. Holliday, T. Markinodan, G. C. Roth 和 T. Spelsberg 等各位博士，蒙他们抽出了宝贵的时间评阅各章。即使如此，本书仍然可能存在错误，这应由我个人负完全责任。

1976~1977 年印度的大学拨款委员会所给予的国家研究基金会的奖金，使我有可能在 Banaras Hindu 大学开始写这本书。接着在 1978 年，美国西弗吉尼亚大学先后给我提供了一个生物学访问教授和一个生物化学访问教授的职位。对此，我要特别感谢 Martin W. Schein 教授和 Ray Koppelman 教授，是他们及时而慷慨地给了我这两个职位。在西弗吉尼亚大学的时候，我获得机会在春、秋两个学期给研究生班讲授“衰老的生物化学”这门课程。该课程的内容与本书的内容十分相似。根据学生们的基础，这些内容可分 20~30 次授完。学生们对本课程的反应，以及西弗吉尼亚大学医学中心所提供的极好的图书馆条件，都对我在 1978 年完成本书的写作，给予了巨大的帮助。我尤其要感谢这所大学的副校长 R. Koppelman 教授，生物系主任 M. W. Schein 教授，以及生物化学系主任 E. G. Sander 教授，他们给了我极大的帮助，并使我在该校期间过得愉快而有意义。对我的老师，美国 Illinois 大学的 C. Ladd Prosser 教授，我要深表谢意，他给了我很大的鼓励和良好的祝愿。

在过去 15 年间，我的博士研究生们与我一起工作，帮助我建立了一个活跃的研究组，完全致力于衰老和发育问题的研究；本书所报道的这个实验室所获得的资料，都是他们辛勤工作的结果。因此，我特别要感谢 S. N. Singh, S. K. Patnaik, M. K. Thakur, T. C. James, G. B. N. Chainy,

B. K. Ratha, B. S. Gandhi, S. S. Das, V. B. Singh, P. C. Supakar, M. M. Chaturverdi 和 R. S. Pandey。我还要感谢给本书各章打字的 Tammy Roderick, Rosemary Nagowski 和 R. S. Misra; 感谢给予我技术帮助的 Santosh Kumar; 感谢 A. N. Singh 以很大的兴趣和热情为本书绘图。

英国的 Nuffield 基金会、美国的 PL-480, 以及印度的大学拨款委员会和科学技术部都慷慨地给予了研究拨款, 支持我的衰老研究, 帮助我建立了一个有活力的衰老研究组; 科学出版社出版了本书。对这些单位, 在此我要一併致谢。最后, 谨对所有那些允许我从他们的出版物中引用各种图表的作者和出版社表示我的谢意。

M. S. KANUNGO 1980年2月

(张贺忠 译)

目 录

序	7
第一章 绪论	1
一、生命期	1
二、老化过程中的功能变化	3
三、细胞死亡	6
四、人类中与年龄相关的变化	7
五、衰老问题的重要性	11
六、衰老的科学	14
参考文献	17
第二章 染色质：结构与功能	20
一、引言	20
二、组蛋白	21
三、染色质的结构	33
四、非组蛋白染色体蛋白	42
五、染色体蛋白的修饰作用	48
六、染色体蛋白修饰作用的调节	67
七、染色质结构及功能与年龄相关的变化	72
八、摘要	85
参考文献	87
第三章 衰老期间酶的变化	108
一、引言	108
二、酶水平的变化	109
三、同功酶谱的改变	129

四、酶的诱导作用	138
五、酶的分子性质	150
六、结论	156
参考文献	157
第四章 胶原的变化	164
一、引言	164
二、分子结构	169
三、胶原的类型和分布	173
四、胶原的合成	174
五、胶原中与年龄相关的变化	187
六、延缓胶原中与年龄相关的变化	193
七、摘要	196
参考文献	197
第五章 激素功能的变化	203
一、引言	203
二、激素的水平	209
三、激素受体的水平	211
四、组织对激素的应答	216
五、使用激素预防老年性改变的尝试	219
六、摘要	222
参考文献	225
第六章 交联剂、自由基和老年色素	229
一、引言	229
二、交联物	230
三、自由基	230
四、老年色素	233
参考文献	239

第七章 免疫系统的变化	243
一、引言.....	243
二、免疫系统.....	243
三、免疫球蛋白.....	251
四、免疫应答.....	259
五、免疫系统中发生的与年龄相关的变化.....	259
六、摘要.....	277
参考文献.....	278
第八章 细胞衰老	286
一、引言.....	286
二、离体细胞的衰老.....	287
三、在活体内和移植后细胞的衰老.....	299
四、摘要.....	306
参考文献.....	306
第九章 衰老的理论	310
一、引言.....	310
二、体细胞突变学说.....	314
三、“差误”学说.....	321
四、密码子限制学说.....	334
五、基因调节学说.....	337
参考文献.....	350

第一章 绪 论

一、生 命 期

1. 发育 多细胞有机体的一生大致可划分为三个阶段：发育期（生长期）、生殖期和衰老期。发育期包括细胞数量和大小的增加，细胞发生分化以执行其特殊的功能并形成器官。与此同时，器官及机体的大小及机体发挥功能的能力也都在增加。这些变化赋予有机体以生殖能力。然而，即使在达到生殖成熟期后，有机体仍然在继续生长。例如，人类约在 12 岁时便有生殖能力，但若以身长增加为指标则能继续生长至 20 岁左右。某些有机体（如变温脊椎动物和无脊椎动物）在性成熟后，生长仍能持续很长一段时间。达到生殖成熟所需要的时间与最高寿限之间存在着显著的相关性，至少在哺乳动物中是如此（表 1-1）。在少数情况下所观察到的例外情况，可能是由于在特殊栖息环境中发展起来的适应现象。如果了解这种相关现象在其它动物中是否也存在，将是很有意义的。

2. 生殖 生殖期的独特之处在于它能使有机体繁殖它的同类。这种由“自然选择”选择出来的使一个物种的个体获得生殖能力的特点，有助于一个物种的延续、生存和进化。达不到生殖期的有机体对物种的永存或进化是没有意义的。

生殖期是以有机体独特的结构和功能的改变为其标志，并出现了一些生殖作用所必不可少的物质，例如，在脊椎动物中会出现几种生殖所必需的激素。这一时期的另一个特点

表 1-1 各种哺乳动物的寿命与达到性成熟的时间*

学 名	普通名	最高寿命 (月)	妊 娠 期 (月)	发育的年龄 (月)
<i>Homo sapiens</i>	人	1380	9	144
<i>Balaenoptera physalus</i>	鲸鱼	960	12	—
<i>Elephus maximus</i>	印度象	840	21	156
<i>Equus caballus</i>	马	744	11	12
<i>Pan troglodytes</i>	黑猩猩	534	8	120
<i>Gorilla gorilla</i>	大猩猩	472	9	—
<i>Ursus arctos</i>	棕熊	442	7	72
<i>Canis familiaris</i>	家犬	408	2	7
<i>Bos taurus</i>	牛	360	9	6
<i>Macaca mulatta</i>	恒河猴	348	5.5	36
<i>Felis Catus</i>	猫	336	2	15
<i>Sus scrofa</i>	猪	324	4	4
<i>Saimiri sciureus</i>	松鼠猴	252	5	36
<i>Ovis aries</i>	绵羊	240	5	7
<i>Capra hircus</i>	山羊	216	5	7
<i>Sciurus carolinensis</i>	灰松鼠	180	1.5	12
<i>Oryctolagus cuniculus</i>	欧洲兔	156	1	12
<i>Cavia porcellus</i>	豚鼠	90	2	2
<i>Rattus rattus</i>	家鼠	56	0.7	2
<i>Mesocricetus auratus</i>	金黄仓鼠	48	0.5	2
<i>Mus musculus</i>	小鼠	42	0.7	1.5

* Finch 和 Hayflick, 1977

是开始时生殖率很高，然后就逐渐下降。而且通常还可见到这样的现象，即所生殖的子代数目越多或者生殖率越高，或者一个物种的世代时间越短则其最高寿命也就越短。例如，小鼠和大鼠比人和象这类大哺乳动物的生殖期短得多，其寿命也就较短（表 1-1）。看来似乎生殖消耗了机体中某些必需物质，而且不能象消耗得那样快地获得补充。了解这些物

质的丧失是否影响寿命将是很有意义的。生殖期的长短是已大致确定了的，特别在雌性中是如此。在人类，不管男性还是女性在 12 岁时都获得了生殖能力。女性在 45 岁绝经时便终止生殖。大鼠在第 10 周成熟，雌鼠约在 70 周时停止生殖。

3. 衰老 衰老是所有多细胞有机体的共同特征，其标志是机体的功能发生衰退。此种衰退在生殖期后期便可觉察到。因此，生殖期是平静地消失而进入衰老期的。衰老的一个重要特征是在这一时期不能生育，而且所有的器官的活动能力都衰退。在分子水平和细胞水平上发生的各种变化终于导致整个机体和器官功能的衰退。衰老的持续时间不能很清楚地给以确定，因为尚不知道在生命的什么阶段功能开始衰退。如果把生殖能力的终止作为衰老的标准，那么，人类女性的衰老开始于 45 岁左右，但普通常识告诉我们，不管男性还是女性，有几种功能如肌肉的活动力和呼吸功能甚至从 30 岁就开始衰退了。衰老期对物种的延续和进化几乎无关紧要。

因此，发育、生殖和衰老是顺次出现的。衰老的开始时间、持续时间和速度取决于生殖期，而生殖的开始，持续时间和速度又取决于发育。这三个时期是互相关联的。所以，不应该将老化或衰老视为生命中一个孤立或独立的阶段。有关发育和生殖的资料可能有助于了解衰老。

二、老化过程中的功能变化

对同一批志愿受检者所进行的随年龄增长各种功能状况的纵向研究表明，不同功能以不同的速度发生衰退(图 1-1)。这一研究是以 30 岁的男性志愿受检者开始的，因此，不了解所发现的自 30 岁开始衰退的这些功能是否在 30 岁前的更

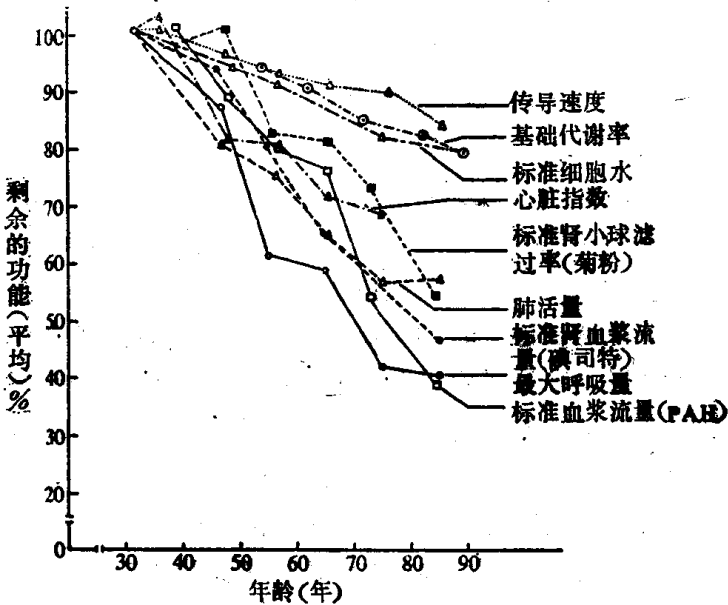


图 1-1 人类某些随年龄而减退的生理功能
(以 30 岁时的平均值的百分数表示)(Shock, 1959)

早年龄就开始衰退了。要记住的另一个因素是所测定的是生理功能，因而它只是反映了细胞和器官活动的总的变化。在人类，导致生理学改变和整个行为衰退的分子变化也许发生得更早，而没有非常灵敏的技术这种改变是无法测出的。

即使同一物种内各个个体的最高寿命是大致固定在某一限度之内的，但不同器官的功能可在不同的时间开始衰退，而且衰退的速度也不同。在给定的环境条件下，在一个物种内所有的个体中还不能确定从固定年龄开始并以固定速率衰退的功能或参数。因此还无法根据一个特定的参数来定义老化。通常为方便起见，生物学家们用来作为老化指标的唯一参数是机体的“年代学”年龄，但众所周知，这个标准可能是

非常错误的。因为人们不难发现，一个 60 岁的人可以像 40 岁的人那么有活力，而一个 40 岁的人却可能像 60 岁的人那样暮气沉沉。由于缺乏对老化过程的任何明确的知识，因而一些不确切的和描述性的老化定义在流行着，例如“老化是机体随着生殖成熟期而来的对正常环境适应能力的逐渐降低”或“老化是使机体随着达到性成熟而来的对疾病更为易感的过程”。

有机体从胚胎期直至死亡为止的活动能力（生长和其他功能）的模式变化图是与以 45° 角向上投掷的标枪的轨迹相类似的。标枪在开始时运行得很快，接着就逐渐减慢，达到一个平稳期，然后下降，下降的速度在接近于地面时由于重力的牵引而加速。同样，人类胚胎的生长和其他机能增加得很快，并持续至出生后 16 岁左右，之后速度就减慢，约 20 岁左右开始到达平稳期，直到 30~35 岁前在机能上觉察不到有什么变化。之后，有几种功能便开始减退了，衰退的速度随着年龄的增加而增加。也就是整个机能下降的速度在 60~70 岁之间比 50~60 岁之间要大。因此，由于在早期不同器官和细胞功能衰退的累积性作用，整个机能随着年龄的增加而加速了衰退。因此，一旦功能开始衰退便持续地加速衰退。所以衰退的总速度是呈指数性的。也就是发生于早期的衰退积累效应的指征。然而，尚不知道每一个器官功能开始衰退的确切时间。即使在同一环境条件下同一物种不同个体中任一器官功能的衰退也明显地不一致，无论在速度和程度上都呈现出巨大的差异性。同样，在不同的环境条件下衰退的速度和程度也各异。

这就是衰老或老化期。正是在这个时期，对体内外应激反应的适应性降低了，身体内环境稳定的机制衰退，对疾病