

自由基 - 炎症与 衰老性疾病

陈 瑗 周 玫 主 编



科学出版社

www.sciencep.com

自由基-炎症与 衰老性疾病

主 编 陈 瑗 周 玫



科学出版社

北京

内 容 简 介

本书将自由基和炎症两个看似不同的致病因子联系在一起,从基因调控和信号转导水平讨论了它们在衰老性疾病发生中的作用。全书包括基础理论部分(第一至第八章)和临床疾病部分(第九至第十三章):基础理论部分主要介绍了活性氧与信号转导,活性氧与促炎症细胞因子(如肿瘤坏死因子、白介素-1),核因子- κ B与炎症反应等内容;临床部分主要介绍了自由基-炎症理论在衰老与衰老性疾病(如动脉粥样硬化、急性脑血管病、糖尿病和阿尔茨海默病)发生、发展中的机制。

本书可供医学、生物专业的有关科研人员阅读,也可供临床医师参考。

图书在版编目(CIP)数据

自由基-炎症与衰老性疾病 / 陈瑗,周玫主编. —北京:科学出版社,2007
ISBN 978-7-03-019188-5

I. 自… II. ①陈… ②周… III. ①游离基-关系-炎症-研究 ②游离基-关系-衰老-研究 IV. R364.5 R339.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 090511 号

责任编辑:沈红芬 黄 敏 / 责任校对:郑金红

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007年7月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2007年7月第一次印刷 印张:24 3/4

印数:1—1 500 字数:566 000

定价:78.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(科印))

《自由基-炎症与衰老性疾病》

编写人员

主 编 陈 瑗 周 玫
编 者 (以姓氏拼音排序)
陈 瑗 程远雄 刘尚喜
莫永炎 邱小忠 周 玫

前 言

1968年, McCord 和 Fridovich 发现生物体内存在超氧化物歧化酶(SOD), 确定了生物体内有活性氧(或自由基)生成。经过人们长期深入的研究, 活性氧作为一个致病因子参与衰老和疾病, 特别是衰老性疾病的发生发展, 已引起当今医学界的极大关注。同时, 近年来的大量报道揭示, 衰老和衰老性疾病如心脑血管疾病、肿瘤、阿尔茨海默病、帕金森病、糖尿病、肺硬化症和骨质疏松症等的发生发展与炎症有关, 甚至有人提出动脉粥样硬化是一种炎症性疾病; 慢性炎症是退行性疾病的特点。随着人类基因组计划的基本完成和后基因组时代的到来, 大量研究说明, 活性氧作为信号分子参与促炎症细胞因子基因表达调控, 促炎症细胞因子反过来又能诱导细胞生成活性氧。因此, 活性氧和炎症密切相关, 两者同时存在。这是近年来衰老和衰老性疾病发病机制研究的新进展, 也是自由基生物学与自由基医学等研究的新进展。不仅如此, 自由基-炎症理论对其他一些疾病的病理过程和发病机制也具有重要意义。为此, 我们根据最新文献资料, 从基因调控和信号转导水平讨论活性氧-炎症与衰老和衰老性疾病的关系, 编著了本书, 以适应我国医学发展和满足广大读者的需要。本书的出版必将对包括衰老和衰老性疾病在内的一些疾病的发病机制研究, 以及预防、诊断和治疗提供新思路, 由此推动我国自由基生物学、自由基医学和老年医学的发展。

全书共 13 章, 由三部分组成。第一部分为第一至第五章。第一章介绍活性氧与信号转导: 细胞活性氧的来源, 活性氧的靶向信号转导分子及其作为第二信使的作用机制, GSH 和 Trx 氧化还原系统; 第二章主要介绍活性氧与促炎症细胞因子间的相互关系: 活性氧诱导促炎症细胞因子基因表达以及促炎症细胞因子诱导活性氧生成, 在这种正反馈环中, NADPH 氧化酶和转录因子核因子 NF- κ B 起着关键作用, 由此不断地生成活性氧和促炎症因子; 第三和第四章分别讨论了 NADPH 氧化酶和 NF- κ B 复合物的分子组成、激活的信号转导通路及调控; 第五章讨论了活性氧、促炎症细胞因子与线粒体的关系。第二部分为第六至第八章。第六章详细介绍了最近备受关注的转录因子 PPARs, 它通过转录调控把活性氧、炎症、脂和脂蛋白代谢以及葡萄糖平衡很好地联系起来, 这是活性氧参与脂、糖、胆固醇代谢性疾病机制研究的新进展; 第七和八章分别以最新文献介绍了促炎症细胞因子 TNF 配体和 TNF 受体超家族, TNFR 转导的信号转导通路以及细胞凋亡和细胞死亡通路, 活性氧在 TNFR 信号转导中的作用, IL-1 和 IL-1R1 家族的新成员及其超家族, 活性氧参与 IL-1R 及 TLR 信号转导。第三部分为第九至第十三章, 由于衰老性疾病是在衰老的基础上发生的, 因此首先(第九章)介绍衰老的自由基-炎症理论, 以第十

至第十三章分别介绍了自由基-炎症在动脉粥样硬化、急性脑血管病、糖尿病和阿尔茨海默病发生发展中的作用。

本书在内容的取舍上以能说明衰老性疾病发生的自由基-炎症机制为原则,每一专题皆以最新进展和最新文献为依据;在内容的编排上围绕着活性氧与炎症在章与章、节与节之间相互衔接,前后呼应,基础理论部分(第一、二部分)为说明自由基-炎症在衰老与衰老性疾病(第三部分)发生发展中的作用提供基础,因此全书有较好的连贯性和系统性。本书涉及有关自由基生物学和自由基医学方面的一些基础知识,读者可参阅我们主编的两本专著:《自由基医学基础和病理生理》和《自由基与衰老》。同时需要说明的是,自由基、氧自由基和活性氧的概念是不同的,但在本书的叙述中并未严格地将其区别开来,而是按通常大众化的提法将“自由基”一词代表了氧自由基或活性氧,正如本书名《自由基-炎症与衰老性疾病》一样,确切地说应是《活性氧-炎症与衰老性疾病》,这样也充分体现出了本书与我们的前两本专著是系列读物。最后,我们对科学出版社医药卫生出版分社的编辑为本书及时出版所付出的辛勤劳动表示衷心感谢!

在本书撰稿过程中,我们力求准确,但由于专业发展过于迅速和涉及的学科领域众多,以及专业和水平局限,虽有与时俱进的愿望,实难以达到,因此,书中难免存在缺点和错误,恳请同行专家和读者批评、指正。

南方医科大学基础医学院 陈瑗 周玫

2007年2月20日

目 录

前 言

第一章 活性氧与信号转导 (1)

第一节 细胞活性氧的来源 (1)

一、线粒体、内质网和胞质 (2)

二、过氧化物酶体 (4)

三、结合浆膜的 NADPH 氧化酶 (8)

四、与花生四烯酸代谢有关的氧化酶 COX 和 LOX (11)

第二节 活性氧的靶向信号转导分子及其作用机制 (19)

一、活性氧的靶向信号转导分子 (19)

二、活性氧作为信号分子的作用机制 (22)

第二章 活性氧与促炎症细胞因子 (28)

第一节 活性氧诱导促炎症细胞因子基因表达 (28)

一、活性氧诱导促炎症细胞因子基因表达 (28)

二、活性氧通过激活 NF- κ B 诱导促炎症细胞因子基因的表达 (31)

第二节 促炎症细胞因子诱导活性氧生成 (36)

一、促炎症细胞因子诱导活性氧生成 (37)

二、TNF 和 IL-1 诱导活性氧生成与促炎症细胞因子形成正反馈环 (43)

第三章 NADPH 氧化酶 (47)

第一节 吞噬细胞 NADPH 氧化酶 (47)

一、NADPH 氧化酶简介 (47)

二、NADPH 氧化酶的亚基 (48)

三、静止、预处理和激活状态下的 NADPH 氧化酶 (53)

四、NADPH 氧化酶活性的调节和终止 (57)

五、NADPH 氧化酶缺陷疾病——慢性肉芽肿 (63)

第二节 非吞噬细胞 NADPH 氧化酶(Nox) (64)

一、Nox1 (64)

二、Nox3 (66)

三、Nox4 (67)

四、Nox5 (68)

五、双重功能氧化酶(Duox1 和 Duox2) (68)

第四章 核因子- κ B 是引发炎症反应的关键转录因子 (74)

第一节 NF- κ B 和 NF- κ B 的激活 (75)

一、NF- κ B 的组成和抑制蛋白 I κ B	(75)
二、NF- κ B 激活及其调控	(77)
第二节 IKK 复合体及其活性调节	(80)
一、IKK 复合体组成和结构	(81)
二、IKK 活性调控	(82)
第三节 IKK/NF- κ B 激活的信号转导通路	(85)
一、TNF 和 IL-1 诱导 IKK/NF- κ B 激活的信号转导通路	(85)
二、MAPKs 在 IKK/NF- κ B 激活中的作用	(87)
第四节 活性氧参与 NF- κ B 激活及其机制	(90)
一、活性氧参与 NF- κ B 激活	(90)
二、NF- κ B 激活的细胞特异性	(93)
三、细胞内氧化还原状态对促炎症基因和抗氧化基因的调控	(94)
第五章 活性氧、促炎症细胞因子与线粒体	(99)
第一节 线粒体与活性氧	(99)
一、线粒体的形态结构	(99)
二、线粒体内膜系统与活性氧	(100)
第二节 线粒体基因组与氧化损伤	(103)
一、线粒体基因组	(104)
二、线粒体 DNA 突变	(105)
三、与线粒体 DNA 突变有关的疾病和衰老	(107)
四、线粒体蛋白质组学	(108)
第三节 线粒体调节因子以及线粒体氧化应激与促炎症细胞因子	(108)
一、线粒体调节因子	(108)
二、线粒体氧化应激与促炎症细胞因子	(110)
第六章 转录因子-过氧化物酶体增殖剂激活受体	(116)
第一节 PPARs 的一般特性	(116)
一、PPAR 结构与功能	(117)
二、PPAR 配体	(120)
三、过氧化物酶体增殖剂反应元件	(123)
四、PPAR 信号转导通路和转导激活调控	(124)
第二节 PPAR 与脂肪代谢和葡萄糖平衡	(126)
一、PPAR α 与脂类代谢	(126)
二、PPAR γ 与脂肪细胞分化、脂代谢和胰岛素作用	(130)
三、PPAR β/δ 与脂肪代谢	(133)
第三节 PPARs 与氧化应激和炎症	(133)
一、PPARs 与氧化应激	(134)
二、PPARs 与炎症	(141)

第七章 促炎症细胞因子——肿瘤坏死因子	(150)
第一节 TNF 配体	(150)
一、TNF- α 和 TNF- β 的基因结构	(151)
二、TNF- α 的转录和转录后调控	(152)
三、可溶性 TNF 和膜 TNF- α 及其生物效应	(152)
四、TNF 配体家族中其他成员	(155)
第二节 TNF 受体	(155)
一、TNFR1 和 TNFR2	(156)
二、TNFR1 和 TNFR2 的激活	(158)
三、可溶性 TNFR	(158)
四、TNFR 超家族其他成员	(159)
第三节 TNFR 接头蛋白	(160)
一、TNFR1 与其相关接头蛋白	(161)
二、TNFR2 及其相关蛋白	(163)
第四节 TNFR 转导的信号转导通路	(164)
一、细胞凋亡和坏死通路	(165)
二、NF- κ B 激活通路与抗凋亡作用	(167)
三、MAPK 家族激酶激活通路与 TNFR1 接头蛋白	(168)
四、磷脂酶激活级联	(172)
第五节 活性氧在 TNFR 信号转导中的作用	(176)
一、TNF 诱导的活性氧参与 NF- κ B 和细胞凋亡通路激活	(177)
二、TNF 诱导的活性氧参与 MAPK 家族激酶通路激活	(178)
三、进一步支持 TNF 诱导的活性氧参与 TNFR 信号转导的事实	(179)
第八章 促炎症细胞因子——白介素-1	(186)
第一节 IL-1 α 、IL-1 β 和特异性半胱氨酸蛋白酶(ICE)	(186)
一、IL-1 α	(187)
二、IL-1 β	(188)
三、特异性半胱氨酸的 IL-1 β 转化酶	(190)
第二节 IL-1Ra 和 IL-1R	(192)
一、IL-1Ra	(192)
二、IL-1R 和 IL-1R-AcP	(197)
三、IL-1sR 和抗 IL-1 α 自身抗体	(198)
第三节 IL-1 和 IL-1R 家族的新成员及其超家族与接头蛋白	(199)
一、IL-1 超家族	(199)
二、IL-1 受体/Toll 样受体超家族	(201)
三、接头蛋白	(204)
第四节 IL-1R1 和 TLR 信号转导	(207)

一、IL-1R1 信号转导	(207)
二、T1/ST2 的信号转导	(209)
三、TLR 信号转导	(209)
四、IL-1R 和 TNFR1 信号转导通路比较	(211)
第五节 活性氧参与 IL-1R 和 TLR 信号转导	(212)
一、IL-1R1 信号转导	(212)
二、TLR4 信号转导	(218)
第九章 衰老的自由基-炎症理论	(225)
第一节 衰老过程促炎症因子表达增加	(226)
一、随龄促炎症细胞因子表达增加	(226)
二、随龄黏附分子表达增加	(227)
三、随龄促炎症酶表达增加	(227)
第二节 衰老过程氧化还原状态改变和 NF- κ B 活性增加	(229)
一、随龄氧化还原状态改变	(229)
二、随龄 NF- κ B 活性增加及其信号转导通路的激活	(231)
三、随龄 PPARs 活性改变与 NF- κ B	(235)
第三节 限制热量摄入减弱衰老炎症过程	(235)
一、热量限制抑制随龄促炎症因子表达增加	(235)
二、热量限制抑制随龄氧化还原状态改变	(237)
三、热量限制抑制随龄 NF- κ B 活性增加及其信号转导通路的激活	(241)
第四节 热量限制对人群的抗衰老作用和对衰老性疾病的预防作用	(248)
第十章 活性氧与炎症是导致动脉粥样硬化发生发展的因素	(252)
第一节 动脉粥样硬化的炎症性质	(252)
一、动脉粥样硬化损伤的主要特征	(252)
二、动脉粥样硬化炎症的循环标志物	(256)
第二节 活性氧在动脉粥样硬化发生中的作用及其分子和细胞机制	(259)
一、活性氧对血管细胞的效应	(260)
二、血管细胞生成活性氧的酶表达活性与动脉粥样硬化	(263)
第三节 转录因子 NF- κ B 是活性氧诱导动脉粥样炎症反应的介导剂	(265)
一、动脉粥样硬化中 NF- κ B 的激活	(265)
二、NF- κ B 调控动脉粥样斑块的主要特征	(266)
第四节 低密度脂蛋白氧化修饰与动脉粥样硬化	(270)
一、LDL 的氧化修饰	(270)
二、氧化修饰 LDL 的致动脉粥样硬化活性	(273)
三、体内 Ox-LDL 自身抗体	(275)
第五节 过氧化物酶体增殖剂激活受体与动脉粥样硬化	(277)
一、过氧化物酶体增殖剂激活受体与肝 X 受体	(277)

二、PPAR α 与动脉粥样硬化	(278)
三、PPAR γ 与动脉粥样硬化	(281)
第十一章 活性氧和促炎症细胞因子在急性脑血管病发生中的作用	(288)
第一节 脑组织缺血-再灌注活性氧损伤与活性氧来源	(288)
一、缺血-再灌注脑组织的活性氧损伤	(288)
二、再灌注脑组织活性氧的来源	(291)
第二节 促炎症细胞因子和促炎症酶参与脑缺血-再灌注损伤	(295)
一、促炎症细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 参与缺血性脑损伤	(295)
二、促炎症酶 COX 和 LOX 以及 iNOS 参与缺血性脑损伤	(298)
第三节 缺血性脑损伤机制和保护作用	(301)
一、缺血性脑损伤神经元死亡机制	(301)
二、抗氧化酶对缺血性脑的抗炎症作用和对脑损伤的保护作用	(303)
三、抑制促炎症细胞因子和促炎症酶减轻缺血性脑损伤	(310)
第十二章 糖尿病发生中的活性氧-炎症机制	(316)
第一节 胰岛素抵抗与氧应激和炎症	(316)
一、高血糖和游离脂肪酸与氧应激及其信号转导	(317)
二、氧应激与胰岛素抵抗的分子机制	(319)
三、胰岛素抵抗的炎症因素	(323)
第二节 B 细胞功能障碍与氧应激和炎症	(325)
一、B 细胞功能障碍与高葡萄糖和游离脂肪酸	(325)
二、B 细胞损伤的氧应激-炎症机制	(327)
第三节 糖尿病合并症发生的氧应激-炎症机制	(330)
一、高葡萄糖和游离脂肪酸与糖尿病合并症的发生	(330)
二、糖尿病合并症发生的炎症因素	(334)
第四节 AGE 在糖尿病合并症发生中的作用	(336)
一、线粒体活性氧过量生成促进细胞内 AGE 形成	(336)
二、糖基化作用对生物大分子的修饰与糖尿病合并症	(339)
三、AGE 受体 RAGE、AGE-RAGE 信号转导通路和对基因调控	(342)
四、抑制 AGE 形成和阻断 RAGE 的治疗作用	(345)
第十三章 炎症、氧应激与阿尔茨海默病	(351)
第一节 β 淀粉样前体蛋白 (APP) 基因结构及代谢调节的信号转导通路	(352)
一、APP 的基因结构、生理功能和基因突变	(352)
二、APP 代谢调节的信号转导通路	(353)
第二节 β 淀粉样蛋白 (A β) 的生成及其毒性作用	(356)
一、A β 生成与分泌酶	(356)
二、A β 的神经毒性作用	(357)
三、A β 的神经毒性作用的可能机制	(358)

第三节 早老素、载脂蛋白 E 和 Tau 蛋白与阿尔茨海默病	(360)
一、早老素、载脂蛋白 E 与阿尔茨海默病以及它们的基因突变与 A β 表型 ...	(360)
二、Tau 蛋白磷酸化与阿尔茨海默病	(364)
第四节 炎症与阿尔茨海默病	(367)
一、A β 沉积在阿尔茨海默病炎症反应中的作用	(367)
二、脑内胶质细胞介导阿尔茨海默病炎症	(367)
三、阿尔茨海默病脑内存在的炎症因子	(371)
第五节 线粒体 DNA 突变、氧应激与阿尔茨海默病	(376)
一、线粒体营养不良和线粒体 DNA 突变与阿尔茨海默病	(376)
二、线粒体与活性氧	(378)
第一章 绪论	(380)
第一节 自由基与衰老	(380)
第二节 自由基与炎症	(380)
第三节 自由基与神经退行性疾病	(380)
第四节 自由基与衰老	(380)
第五节 自由基与衰老	(380)
第六节 自由基与衰老	(380)
第七节 自由基与衰老	(380)
第八节 自由基与衰老	(380)
第九节 自由基与衰老	(380)
第十节 自由基与衰老	(380)
第十一节 自由基与衰老	(380)
第十二节 自由基与衰老	(380)
第十三节 自由基与衰老	(380)
第十四节 自由基与衰老	(380)
第十五节 自由基与衰老	(380)
第十六节 自由基与衰老	(380)
第十七节 自由基与衰老	(380)
第十八节 自由基与衰老	(380)
第十九节 自由基与衰老	(380)
第二十节 自由基与衰老	(380)
第二十一节 自由基与衰老	(380)
第二十二节 自由基与衰老	(380)
第二十三节 自由基与衰老	(380)
第二十四节 自由基与衰老	(380)
第二十五节 自由基与衰老	(380)
第二十六节 自由基与衰老	(380)
第二十七节 自由基与衰老	(380)
第二十八节 自由基与衰老	(380)
第二十九节 自由基与衰老	(380)
第三十节 自由基与衰老	(380)
第三十一节 自由基与衰老	(380)
第三十二节 自由基与衰老	(380)
第三十三节 自由基与衰老	(380)
第三十四节 自由基与衰老	(380)
第三十五节 自由基与衰老	(380)
第三十六节 自由基与衰老	(380)
第三十七节 自由基与衰老	(380)
第三十八节 自由基与衰老	(380)
第三十九节 自由基与衰老	(380)
第四十节 自由基与衰老	(380)
第四十一节 自由基与衰老	(380)
第四十二节 自由基与衰老	(380)
第四十三节 自由基与衰老	(380)
第四十四节 自由基与衰老	(380)
第四十五节 自由基与衰老	(380)
第四十六节 自由基与衰老	(380)
第四十七节 自由基与衰老	(380)
第四十八节 自由基与衰老	(380)
第四十九节 自由基与衰老	(380)
第五十节 自由基与衰老	(380)
第五十一节 自由基与衰老	(380)
第五十二节 自由基与衰老	(380)
第五十三节 自由基与衰老	(380)
第五十四节 自由基与衰老	(380)
第五十五节 自由基与衰老	(380)
第五十六节 自由基与衰老	(380)
第五十七节 自由基与衰老	(380)
第五十八节 自由基与衰老	(380)
第五十九节 自由基与衰老	(380)
第六十节 自由基与衰老	(380)
第六十一节 自由基与衰老	(380)
第六十二节 自由基与衰老	(380)
第六十三节 自由基与衰老	(380)
第六十四节 自由基与衰老	(380)
第六十五节 自由基与衰老	(380)
第六十六节 自由基与衰老	(380)
第六十七节 自由基与衰老	(380)
第六十八节 自由基与衰老	(380)
第六十九节 自由基与衰老	(380)
第七十节 自由基与衰老	(380)
第七十一节 自由基与衰老	(380)
第七十二节 自由基与衰老	(380)
第七十三节 自由基与衰老	(380)
第七十四节 自由基与衰老	(380)
第七十五节 自由基与衰老	(380)
第七十六节 自由基与衰老	(380)
第七十七节 自由基与衰老	(380)
第七十八节 自由基与衰老	(380)
第七十九节 自由基与衰老	(380)
第八十节 自由基与衰老	(380)
第八十一节 自由基与衰老	(380)
第八十二节 自由基与衰老	(380)
第八十三节 自由基与衰老	(380)
第八十四节 自由基与衰老	(380)
第八十五节 自由基与衰老	(380)
第八十六节 自由基与衰老	(380)
第八十七节 自由基与衰老	(380)
第八十八节 自由基与衰老	(380)
第八十九节 自由基与衰老	(380)
第九十节 自由基与衰老	(380)
第九十一节 自由基与衰老	(380)
第九十二节 自由基与衰老	(380)
第九十三节 自由基与衰老	(380)
第九十四节 自由基与衰老	(380)
第九十五节 自由基与衰老	(380)
第九十六节 自由基与衰老	(380)
第九十七节 自由基与衰老	(380)
第九十八节 自由基与衰老	(380)
第九十九节 自由基与衰老	(380)
第一百节 自由基与衰老	(380)

第一章 活性氧与信号转导

由线粒体等亚细胞器生成的细胞源活性氧传统上认为是细胞代谢的毒性副产物,能引起脂类、蛋白质和核酸损伤。同时,细胞具有几种抗氧化酶,如超氧化物歧化酶 SOD(催化 O_2^- 还原生成 H_2O_2)、过氧化氢酶 CAT 和谷胱甘肽过氧化物酶 GPx(催化 H_2O_2 还原生成 H_2O),防止活性氧的损伤作用。氧化应激是指细胞活性氧生成和防止活性氧损伤的抗氧化能力之间失去平衡。氧化应激涉及很多疾病的发生,特别是衰老性疾病,如动脉粥样硬化、肺纤维化、癌症和神经退行性疾病等,以及生理性衰老。

越来越多的研究说明,活性氧不但是细胞代谢的有害副产物,而且是细胞信号转导和基因调控的主要参与者。这种差异可能与细胞生成的活性氧浓度有关。NO 的作用也与这类似,它的调节功能和细胞毒作用决定于生成 NO 的酶和生成 NO 的相对量。当血管内皮细胞组成性 NO 合成酶(NOS)产生低浓度 NO 时,它作为信号转导分子介导血管扩张;当巨噬细胞诱导型 NO 合成酶(iNOS)产生高浓度 NO 时,它作为生成高毒性活性氧($ONOOH$)源被用作杀伤微生物。实际上,所有巨噬细胞都有生成 O_2^- 的浆膜氧化酶,它根据宿主防御功能的需要生成大量的活性氧。现在知道非吞噬细胞存在类似的浆膜氧化酶,为细胞信号转导和基因调控生成了较小量的活性氧。

第一节 细胞活性氧的来源

细胞内活性氧有不同的来源,表 1-1 为不同亚细胞器生成活性氧的酶系统和生物分子,包括线粒体电子传递系统、一氧化氮合酶(NOS)、环加氧酶(cyclooxygenase, COX)、脂加氧酶(lipoxygenases, LOX)、细胞色素 P450 单加氧酶(cytochrome P450 monooxygenase)和黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)。通过这些酶源的作用和不同的可溶性细胞生物分子的自氧化作用,细胞不断地生成活性氧,包括 O_2^- 、 H_2O_2 和 $\cdot OH$ 。

表 1-1 细胞活性氧的来源

来 源	定 位	来 源	定 位
脂加氧酶	浆膜	维生素 B ₂	
环加氧酶		过渡金属($Fe^{2+}/3+$ 、 $Cu^{+}/2+$)	
NADPH 氧化酶		氧化酶	过氧化物酶体
电子传递系统	线粒体	黄素蛋白	
黄嘌呤氧化酶	胞质	混合功能氧化酶电子传递	内质网
血红蛋白		细胞色素 P450 和 b ₅	
儿茶酚胺			

一、线粒体、内质网和胞质^[1~5]

(一) 线粒体

在正常情况下,线粒体电子传递系统生成的活性氧量约占组织耗氧量的 1%~2%,已知哺乳动物消耗的氧 90%以上被线粒体所利用,因此,在正常情况下由线粒体生成的活性氧在细胞氧自由基的生成中是主要的。线粒体活性氧生成主要来自线粒体呼吸链。正常情况下呼吸链电子传递系统的电子会有部分被泄漏,当泄漏的电子被 O_2 接受即生成 O_2^- 。组成呼吸链的各组分都能生成活性氧,它们的生成是通过半醌的自氧化作用和黄素蛋白酶的酶性生成反应。半醌自氧化形成 O_2^- ($QH \cdot + O_2 \longrightarrow Q + O_2^- + H^+$) (图 1-1)。黄素蛋白生成 O_2^- 与酶 FMN 或 FAD 在氧化还原过程中产生了 FMN 或 FAD 半醌自由基有关。FMN 或 FAD 半醌自由基将一个电子交给 O_2 生成 O_2^- ,正如维生素 B_2 可以自氧化生成 O_2^- 一样。

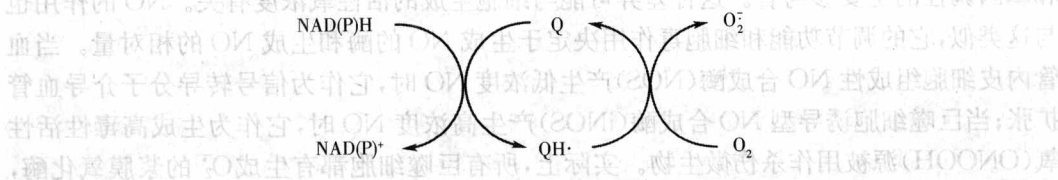


图 1-1 半醌自氧化形成 O_2^-

由于线粒体 SOD 含量较高,线粒体内 O_2^- 浓度保持在很低而恒定的水平。它不像 H_2O_2 那样能扩散越过线粒体膜,因此线粒体生成的 O_2^- 不能逃脱进入胞质。线粒体活性氧介导信号转导已受到很大的关注。近年来已有报道说明, $TNF-\alpha$ 和 $IL-1$ 诱导细胞凋亡可能涉及线粒体生成的活性氧,也有报道提出线粒体可能作为 O_2 的感受体介导低氧诱导的基因转录。

(二) 内质网

内质网中的单加氧酶系统由 3 个部分组成:细胞色素 P450 (Cyto P450)、NADPH-Cyto P450 还原酶(又称单加氧酶),以及增强底物与 Cyto P450 结合和便于电子从还原酶转移到 Cyto P450 的磷脂,其中 Cyto P450 和 NADPH Cyto P450 还原酶都能生成活性氧。

肝内质网膜上的 Cyto P450 可以接受经 NADPH-Cyto P450 还原酶催化的由 NADPH 供给的电子,并由此催化很多重要活性物质的合成、灭活,以及催化外源性药物、毒物(包括致癌物)的生物转化。在上述反应过程中有过氧化中间产物 $Fe^{3+}-RO_2^-$ 的存在以及 Cyto P450 能自氧化生成 O_2^- (图 1-2)。NADPH-Cyto P450 还原酶本身也能直接将电子传给氧产生 O_2^- 。估计在微粒体生成的 O_2^- 有 50% 是由黄素蛋白酶 NADPH-Cyto P450 还原酶产生的,另 50% 由 Cyto P450 自氧化生成。

有关内质网活性氧对信号转导的调控,虽然它和生长因子信号转导间尚无直接关系,但已有研究揭示其参与氧化还原调控内质网有关功能,如蛋白质折叠和分泌,以及一

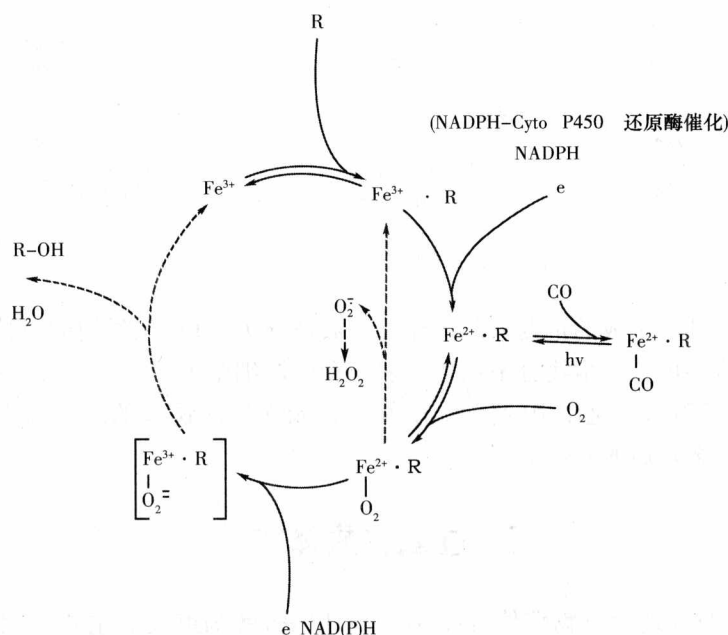


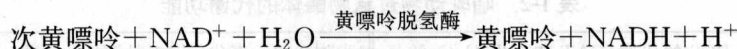
图 1-2 细胞色素 P450 反应机制

个主要存在于淋巴细胞、白血病细胞和神经元表达的非受体酪氨酸激酶(non receptor tyrosine kinase, nonRTK)能通过形成二硫键连接的多聚体而被激活。

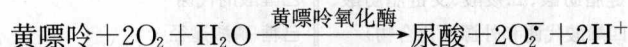
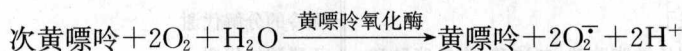
(三) 胞质

胞质中除黄嘌呤氧化酶能生成活性氧外,一些可溶性生物分子通过自氧化作用也能生成活性氧。胞浆产生的 O_2^- 约占整个细胞产量的50%。

1. 黄嘌呤氧化酶 胞浆中的黄嘌呤氧化酶能产生 O_2^- 。在正常情况下,胞质中黄嘌呤氧化酶以黄嘌呤脱氢酶的形式存在,催化以下反应:



但在不良代谢条件下,如局部缺血、酒精中毒出现大量乙醛等时,能诱导黄嘌呤脱氢酶转变成氧化酶并能氧化乙醛。



2. 血红蛋白自氧化作用 当血红蛋白与氧结合时,一个电子从血红素铁转移到结合的氧上;当氧放出时,电子转回铁,这是可逆性氧合反应。电子由氧转回到铁必须在疏水的血红素袋内,没有任何阴离子存在。如果有水分子或其他小的阴离子进入血红素袋内,铁即不能再获得电子,而形成高铁血红蛋白并释放出 O_2^- (图 1-3)。

在体外,黄嘌呤氧化酶广泛地用来生成 O_2^- 以研究活性氧对不同细胞过程的效应,但尚未见有研究涉及内源性黄嘌呤氧化酶在细胞信号转导中的作用。可溶性生物分子如血红蛋白、多巴胺、肾上腺素、黄素蛋白、氢醌以及过度金属 Fe^{2+} 和 Cu^{2+} 的自氧化作用,

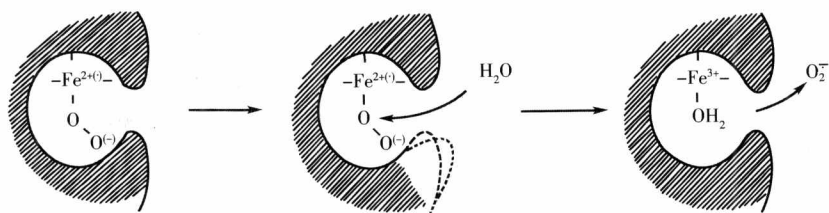


图 1-3 血红蛋白自氧化作用示意图

可能是细胞内活性氧生成的重要来源。在大多数情况下,自氧化作用的直接产物是O₂⁻。虽然尚不知道这些可溶性生物分子在生长因子和(或)细胞因子信号转导中的作用,但已有报道提示,多巴胺自氧化作用的促氧化效应,涉及多巴胺诱导的细胞凋亡和参与神经退行性疾病如帕金森病的发生。

二、过氧化物酶体^[5~7]

自从 40 年前发现过氧化物酶体(peroxisome)以来,就知道它的主要作用是生成和清除 H₂O₂。1966 年首次分离出过氧化物酶体,并发现它含有产生 H₂O₂的氧化酶和分解 H₂O₂的过氧化氢酶(CAT),因此,按照它的功能命名为过氧化物酶体。过氧化物酶体几乎普遍存在于所有的真核细胞。其形态特征是有专一的界膜和精细的颗粒状基质,直径为 0.1~1μm。最近的研究揭示,它参与在细胞内和细胞间信号转导中具有重要作用的氧自由基代谢。

哺乳动物过氧化物酶体含 50 种以上的酶。它们参与各种不同的代谢通路,包括超长链(≥C24)和长链(C14~22)脂肪酸、前列腺素和白三烯的 β 氧化;胆固醇、胆酸、多萜醇和醚脂的生物合成; D 氨基酸、多胺和尿酸的氧化;对外源物、乙醛酸和活性氧的去毒作用。哺乳动物过氧化物酶体的主要代谢功能列于表 1-2。

表 1-2 哺乳动物过氧化物酶体的代谢功能

过氧化物和其他 ROS 的代谢 (CAT 和产生 H ₂ O ₂ 的氧化酶)	脂肪酸的 α-氧化(植酸、外源性化合物)
脂类的生物合成[醚磷脂(缩醛磷脂)、胆酸、胆固醇和多萜醇、脂肪酸延长]	氨基酸的分解代谢
脂肪酸的 β 氧化(超长链脂肪酸、二羧酸、支链脂肪酸、不饱和脂肪酸、花生四烯酸代谢和外源性化合物)	多胺的分解代谢
	嘌呤的分解代谢
	乙醛酸的代谢
	己糖-磷酸途径

过氧化物酶体的特性是能对外界营养和环境刺激剂反应而增殖、倍增或降解。过氧化物酶体增殖作用是细胞对刺激剂的多效性反应。这些刺激剂又称过氧化物酶体增殖剂,包括 fibrates、邻苯二甲酸酯和己二酸酯增塑剂、除草剂、白三烯拮抗剂、某些天然和修饰的脂肪酸、乙酰水杨酸等。现在知道过氧化物酶体增殖剂是通过激活一类受体而发挥作用的,这些受体称之为过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPARs)。PPARs 属于核受体,是一类核转录因子,通过转录机制触发过氧化物酶体增殖

作用。例如,当切齿类动物给以 fibrate 或脂肪酸,细胞过氧化物酶体数目和体积及 β 氧化酶的表达都明显增加。越来越多的研究说明,过氧化物酶体参与活性氧的代谢。

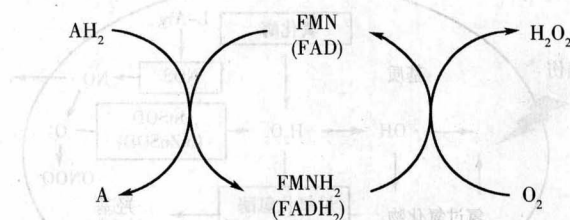
(一) 过氧化物酶体生成活性氧的酶

CAT 与产生 H_2O_2 的氧化酶共同存在于过氧化物酶体,早就引起研究者对这个亚细胞器在活性氧代谢中作用的注意。哺乳动物过氧化物酶体含有生成 H_2O_2 和 O_2^- 的酶以及生成诱导型 NO 合酶(iNOS)(表 1-3)。

表 1-3 哺乳动物过氧化物酶体生成活性氧的酶

酶	基 质	活性氧
1. 酰基-CoA 氧化酶		H_2O_2
a) 棕榈油酰-CoA 氧化酶	长链脂肪酸	H_2O_2
b) 降植烷酰-CoA 氧化酶	2-甲基支链脂肪酸	H_2O_2
c) 三羟葵(甾)烷酰-CoA 氧化酶	胆酸中间体	H_2O_2
2. D-氨基酸氧化酶	D-脯氨酸	H_2O_2
3. D-天门冬氨酸氧化酶	D-天门冬氨酸, N-甲基-D-天门冬氨酸	H_2O_2
4. α -羟酸氧化酶	甘醇酸盐, 乳酸盐	H_2O_2
5. 六氢吡啶羧酸氧化酶	六氢吡啶羧酸	H_2O_2
6. 多胺氧化酶	N-酰基精胺/亚精胺	H_2O_2
7. 尿酸氧化酶	尿酸	H_2O_2
8. 黄嘌呤氧化酶	黄嘌呤	O_2^-
9. NO 合成酶	L-精氨酸	NO

过氧化物酶体产生 H_2O_2 的主要来源是氧化酶。这是一组需氧脱氢酶,如 D-氨基酸氧化酶、L-2 羟酸氧化酶、脂酰辅酶 A 氧化酶、尿酸氧化酶、D-葡萄糖氧化酶等,它们都是黄素蛋白酶。通常以 FMN 或 FAD 为辅基,有些含有金属钼或铁,能直接作用于底物而获得两个氢原子,然后将氢交给氧生成 H_2O_2 。



估算大鼠肝产生的 H_2O_2 约 50% 来自过氧化物酶体的氧化酶,占总耗氧量的 20%。在过氧化物酶体中与 H_2O_2 生成有关的最重要的代谢过程是脂肪酸的 β 氧化。过氧化物酶体的脂类基质具有重要的生理功能,而不是作为代谢燃料源。不同的脂类被具有不同基质特异性的酰基辅酶 A 氧化酶降解。大鼠肝脏有三种特异性酰基辅酶 A 氧化酶:软脂酰辅酶 A 氧化酶、降植烷酰辅酶 A 氧化酶和三羟葵(甾)烷基辅酶 A 氧化酶,它们分别分解长链、超长链脂肪酸和前列腺素、2-甲基支链脂肪酸和胆酸中间物。这个代谢系统唯一的特征是通过 PPAR 诱导。

NO 是 NO 合酶(NOS)生成的自由基。在正常生理条件下,此酶参与血管扩张和脑