

制目前还不是十分清楚。本文通过讨论热休克蛋白、活性氧和 Ca^{2+} 这三者在高温诱导凋亡所起的作用, 试图介绍近年来探讨机制方面的进展。

参 考 文 献

- [1] Payne C. M., 1995, *Ultrastru. Pathol.*, 19: 221-248.
- [2] Cummings M., 1995, *Int. J. Radiation Biol.*, 68(6): 687-692.
- [3] Sellins K. S. et al., 1991, *Radiation Res.*, 126: 88-95.
- [4] Sakaguchi Y. et al., 1995, *Cancer Res.*, 55: 5459-5464.
- [5] Muthoff G. et al., 1995, *Int. J. Cancer*, 61: 272-279.
- [6] Gorczyca et al., 1993, *Cancer Res.*, 53: 3186-3192.
- [7] Migliorati G. et al., 1992, *Cell Immunol.*, 143: 348-356.
- [8] Zhu W. G. et al., 1996, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 225: 924-931.
- [9] Yonezawa M. et al., 1996, *Int. J. Cancer*, 66: 347-351.
- [10] Gong J. et al., 1994, *Anal. Biochem.*, 218: 314-319.
- [11] Zhivotovsky B. et al., 1995, *Exp. Cell Res.*, 221: 404-412.
- [12] Fearnhead H. O. et al., 1995, *Toxicol-Lett.*, 82-83: 135-41.
- [13] 李忌, 郑荣梁, 1997, *细胞生物学杂志*, 19(3): 116-119.
- [14] 郭兴中等, 1995, *生理科学进展*, 26(3): 263-266.
- [15] Gabai V. L. et al., 1995, *FEBS Lett.*, 375: 21-26.
- [16] Kabakov A. E. et al., 1995, *Exp. Cell Res.*, 17: 15-21.
- [17] Wei Y. Q., 1994, *Cancer Res.*, 54: 4952-4957.
- [18] Li L. et al., 1995, *Exp. Cell Res.*, 217: 406-468.
- [19] Stege G. J. J. et al., 1994, *Exp. Cell Res.*, 214: 279-284.
- [20] Ishiyama T. et al., 1996, *Clin. Exp. Immunol.*, 106: 351-356.
- [21] Poccia F. et al., 1996, *Immunology*, 88: 6-12.
- [22] Kaur I. et al., 1993, *J. Immunol.*, 150: 2046-2055.
- [23] Buttke T. M. et al., 1994, *Immunol. Today*, 15(1): 7-10.
- [24] Yoshikawa T. et al., 1993, *Cancer Res.*, 53: 2326-2329.
- [25] Beaver J. P. et al., 1995, *EJCB*, 68: 47-54.
- [26] 陆怡等, 1996, *生物化学与生物物理进展*, 23(2): 118-121.
- [27] Nosseri C. et al., 1994, *Exp. Cell Res.*, 212: 367-373.
- [28] Calderwood S. K. et al., 1988, *Radiation Res.*, 113: 414-425.
- [29] Luo S. Q. et al., 1996, *Six Asia-Pacific Conference on Electron Microscopy, Hong Kong.*
- [30] Calderwood S. K. et al., 1987, *J. Cell Physiol.*, 130: 369-376.
- [31] Paleca D. et al., 1988, *Biochem. Biophys. Acta*, 937(1): 23-30.
- [32] Lamarche S. et al., 1985, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 131: 863-876.
- [33] Trump B. F. et al., 1995, *FASEB*, 9: 219-228.
- [34] Sun X. M. et al., 1994, *J. Biol. Chem.*, 269(21): 14857-14860.

多种受体参与调控吞噬细胞对凋亡细胞的识别和清除

李美丽 陈泮藻 颜光涛

(解放军总医院基础所生化室 北京 100853)

一、细胞凋亡与清除 凋亡细胞的意义

细胞凋亡是生物界普遍的生命现象, 在形态学方面以胞浆浓缩、核染色质凝聚、细胞膜发

泡、内陷和凋亡小体形成等为特征; 在生化方面以被激活的核酸内切酶在核小体之间降解染色质 DNA, 呈现 DNA-LADDER 的电泳区带图谱为特征^[1,2]。凋亡作为一种组织细胞的生理性清除机制, 在胚胎发生、形态形成、正常细胞的

生死交替、增生物和瘤组织的消退以及自身反应性淋巴细胞的去除等过程中发挥重要作用^[1-4]。凋亡机制还广泛作用于机体免疫系统,伴随于淋巴细胞发育、分化成熟过程的始终。凋亡也是细胞毒性T细胞(CTL)和天然杀伤细胞(NK)杀死与其结合的靶细胞如病毒感染的细胞或肿瘤细胞的一种机制。凋亡机制还作用于胸腺细胞的清除(阴性选择),使表达不适抗原受体的细胞发生凋亡,而被胸腺巨噬细胞(M Φ)吞噬^[3-5]。

虽然这种程序性细胞死亡过程在许多组织中持续发生,但是在正常组织中很少能观察到凋亡细胞。这可能是由于它们在体内很快被吞噬,而在溶解前就被清除。凋亡细胞在溶解之前被清除,一方面可以防止胞内有毒物质的释放,避免组织炎症发生;另一方面也可以阻止细胞核物质的释放,现在认为自身免疫性疾病如红斑狼疮等的发生与出胞核物质作为自身抗原刺激B细胞多克隆增生有关^[6]。

中性粒细胞(PMN)是一种主要的炎性细胞,含有降解力极强的颗粒酶和阳离子毒性蛋白,这些物质虽然对于抵御感染十分关键,但在肺脏、肾脏和其他器官的疾病以及关节发生炎性疾病时,对组织的损伤也起作用。因此,PMN及其有害内容物适时适度的清除就显得格外重要。PMN的清除分为坏死和凋亡两种方式。PMN若在炎症部位坏死、分解、释放出胞浆内容物,就会加重局部组织损伤,而且还可以通过生成一些介质,吸引更多的PMN集聚到炎症局部,导致炎症迁延。炎症反应过度 and 迁延是重症感染或创伤产生后遗症(如成人呼吸窘迫综合征(ARDS)和多器官功能衰竭(MOF)等的原因,也与自身免疫性疾病的发生有关。但是如果PMN适时适度的发生凋亡,并以凋亡的方式被机体及时清除,即凋亡PMN在溶解前被M Φ 吞噬、清除,就能适当的控制炎症反应,既有效的发挥其防御机制,又避免炎症的迁延和加重^[7]。如果凋亡细胞没有及时被吞噬细胞清除,它们最终会胀大、分解、释放出胞浆内容物。

若这些反应发生在炎症局部,失控的胞浆颗粒的释放将会导致严重后果。而且,死亡的白细胞核内容物的释出也很危险。如前所述,出胞的核物质可以作为自身抗原刺激B细胞增生,引发红斑狼疮等自身免疫性疾病。

二、吞噬和清除凋亡细胞的机理

除了吞噬细胞之外,一些正常组织细胞如上皮细胞和肝细胞也可以吞噬周围发生凋亡的细胞。Metchnikoff^[24]把哺乳动物的吞噬细胞分为小吞噬细胞和巨噬细胞两类,分别相当于多形核白细胞(中性粒细胞为主)及单核巨噬细胞。凋亡细胞主要是被M Φ 吞噬清除的。巨噬细胞是机体的一种起清道夫作用的细胞,存在于组织或炎灶中,是血中的单核细胞通过血管内皮细胞间隙游出后,经历形态学变化而成的。巨噬细胞的主要功能是吞噬清除体内异物如细菌、抗原和损伤或死亡的细胞等,包括凋亡的细胞或小体。

M Φ 识别、吞噬和降解凋亡细胞的过程发生很快,M Φ 与衰老PMN接触10min后就有吞噬信息传入,降解过程很迅速,以至于反应1h后细胞内大多数髓过氧化物酶(MPO)阳性物质已成碎片^[8]。吞噬过程是个复杂的生物学现象,包括众多的膜融合反应,吞噬空泡的形态和性质连续发生变化,还涉及细胞膜的再循环等等。吞噬细胞和凋亡细胞接触的当时或之后就开始了识别,凋亡细胞被识别后,“吞噬”信息向吞噬细胞内传递,引起吞噬细胞膜活化,而易于包绕凋亡细胞,并导致凋亡细胞向吞噬细胞内陷入,最后一部分膜融合后形成吞噬空泡并向细胞中心部移动。移行到细胞内部的吞噬空泡和溶酶体融合成为吞噬溶酶体。吞噬溶酶体中的凋亡细胞颗粒受溶酶体的各种水解酶的作用而分解,变成氨基酸、脂质、单糖等在吞噬细胞内被再利用。未被消化的物质成为残渣小体存于空泡并长期停滞在吞噬细胞内,其中也有放出到细胞外者。更为常见的是,吞噬空泡的一

部分成为小空泡自吞噬空泡分离出来,并和细胞膜融合再构成为细胞膜成分。通过膜的这种再循环经路,可以再次利用细胞膜表面的受体,成为短时间内补充由吞噬而丧失的细胞膜的机制之一。

巨噬细胞的接触、识别和吞噬过程中包括了M Φ 细胞膜的活化,可以受一些因素的调节,如(1)调理素(opsonin):抗体或补体与吞噬细胞表面的Fc、C3b、CR1/C4b、CR₃等受体结合,单独就能促进细胞和异物的接触,若协同作用则更能提高从接触到吞噬的效率。(2)颗粒和吞噬细胞表面的电荷和疏水性:由于唾液酸的存在,巨噬细胞表面带负电荷,易与带正电荷的颗粒接触,很难和带负电荷的颗粒接触。此外,吞噬促进肽是由苏氨酸-赖氨酸-脯氨酸-精氨酸组成的碱性四肽,由IgG的Fc段分解而成,能与唾液酸残基结合促进对异物的吞噬^[9]。

三、受体参与吞噬细胞识别凋亡细胞的机制

接触和识别是吞噬过程的前提,吞噬细胞和外界异物接触的当时或之后就开始了识别,如属非己异物,即有“向细胞内吞入”的信息传向细胞内,而进入下一过程。如识别为“自身”,即使与之接触也不摄入。吞噬细胞是如何识别邻近的胞膜完整的凋亡细胞(凋亡是正常情况下细胞更新代谢的一种方式)并加以清除的呢,这个问题十分复杂。吞噬细胞对于凋亡细胞的识别不仅仅是有学术兴趣的问题,其重要性还在于对凋亡细胞的吞噬能保护机体不受死亡细胞潜在有害内容物的损伤。因此从某种意义上讲,凋亡细胞不能被有效的清除可能是一种尚未被认识的致病机制。近来的研究表明,细胞发生凋亡后其表面出现的特征性改变可以被吞噬细胞上的受体识别,而导致细胞在溶解之前即被清除。目前已发现三种主要机制参与吞噬细胞对凋亡细胞的识别,包括磷脂酰丝氨酸(PS)与磷脂酰丝氨酸受体,碳水化合物与凝集

素,血小板反应蛋白(thrombospondin TSP)、CD36与玻连蛋白受体(Vitronectin receptor VnR)等。

1. PS与PS受体

正常情况下,血细胞膜磷脂双层结构的外层含较多量中性磷脂如神经鞘磷脂和磷脂酰胆碱,而阴性磷脂如磷脂酰丝氨酸(PS)则常局限于胞膜内侧,呈不对称性结构。这种细胞膜磷脂双层的不对称性结构可由于一种ATP依赖性氨基磷脂易位酶的作用而保持,又会因一个非特异性脂翻转位点(lipid flippase)的激活而丧失。不对称性结构的丧失能引起网状内皮系统对细胞的识别。红细胞碎片和镰形红细胞正是由于胞膜外层PS增多,不对称性丧失,而被M Φ PS受体特异性识别、吞噬清除。有证据表明,凋亡细胞表面结构发生类似改变,也出现细胞膜外层PS增多,而且这种改变与坏死无关,提示吞噬细胞对凋亡细胞的识别存在着相似的机制^[10]。

研究发现,红细胞和淋巴细胞因氨基磷脂易位酶而保持胞膜磷脂PS的不对称性分布,细胞发生凋亡后,由于这种易位酶的下调和非特异性脂翻转位点的激活,不对称性结构丧失,从而PS暴露于细胞表面,易于为吞噬细胞表面的PS受体识别^[11]。转入PS的脂质体可以抑制M Φ 与凋亡红细胞和淋巴细胞的识别。凋亡淋巴细胞与正常细胞相比,结合更多的Mero-cyanine 540染料(一种与结构松弛的脂类结合的荧光染料),揭示凋亡淋巴细胞膜脂松散,这与膜脂不对称性丧失相一致^[5]。细胞膜不对称性结构的丧失伴随着其表面携带阴性电荷的改变和疏水性的增大。一些研究者观察到,M Φ 优先结合带有携带阴性电荷的PS脂质体,而已知M Φ 具有吞噬疏水性细胞的能力,因此M Φ 对凋亡细胞的识别可能由于其表面疏水性和所带阴性电荷的改变。与非凋亡细胞相比,凋亡的鼠胸腺细胞和CTLL T细胞表面PS暴露也增多。鼠腹膜M Φ 对凋亡胸腺细胞的吞噬也可被包含PS的脂质体抑制,而不被含其他阴性磷

酸脂的脂质体抑制。若用抗 THY1.1 抗血清调理 M Φ FcR, PS 脂质体则不再抑制 M Φ 吞噬凋亡胸腺细胞, PS 的水溶性磷酸脂衍生物磷酸-L-丝氨酸能特异的抑制 M Φ 对凋亡胸腺细胞的摄取, 而磷酸-D-丝氨酸则不抑制。M Φ 对凋亡淋巴细胞的识别可被含有 L 型 PS 的脂质体或其他结构与 PS 相近的复合物的 L 型异构体所抑制, 且呈剂量相关性, 但不被含有其他阴性磷脂包括 D 型 PS 的脂质体所抑制。提示 M Φ 上 PS 受体具有立体专一性。PS 受体的本质也有待进一步确定, Nishikawa 等认为是鼠腹腔 M Φ 的氧化型低密度脂蛋白受体 (OxLDLR) 能结合损伤或衰老红细胞表面暴露的 PS, 从而介导吞噬^[12]。OxLDLR 是一种分子量为 94-97KDa 的膜蛋白, PS 脂质体能与之结合, 这一结合可被氧化型低密度脂蛋白 (OxLDL) 阻断。OxLDL 也抑制镰刀状红细胞和凋亡胸腺细胞与鼠 M Φ 的结合, 但对后者的抑制不完全, 提示对凋亡胸腺细胞的识别还有其他受体的参与。

2. 碳水化合物与凝集素样受体

M Φ 对凋亡胸腺细胞的识别是胸腺细胞表面碳水化合物部分和 M Φ 表面凝集素样受体共同参与的结果。BALB/C 鼠胸腺细胞与同系腹腔 M Φ 一起培养, 糖皮质激素甲基强的松龙诱导发生凋亡的胸腺细胞优先与 M Φ 结合, 这一过程发生在无血清状态下。研究胸腺细胞表面组成中的几类单糖, 发现 N-乙酰葡萄糖胺对这一结合的抑制作用最强, 其二聚体 N, N'-二乙酰壳二糖的抑制作用更强; N-乙酰半乳糖胺和 D-半乳糖有轻度抑制作用; L-岩藻糖, D-甘露糖和 N-乙酰神经氨酸则无抑制作用。由于已有报道哺乳动物细胞表面的凝集素具有类似单糖抑制模式, 提示 M Φ 表面凝集素类分子的存在。

Duvall 及其同事发现^[13], 凋亡细胞表面的碳水化合物已发生特异性改变。M Φ 表面的凝集素类分子能结合凋亡胸腺细胞上异常的或不成熟的碳水化合物基团。对于 M Φ 优先识别凋

亡胸腺细胞的现象, 现在假设是由未知机制导致的 N-乙酰神经氨酸等侧链终端唾液酸残基的丢失, 可能暴露正常情况下覆盖的 N-乙酰葡萄糖胺, N-乙酰乳糖及半乳糖。产生可与 M Φ 凝集素反应的残基。末端残基的丢失可因对唾液酸结构的修饰而致, 也可因合成不完全的碳水化合物侧链的暴露所致。电镜观察到以上改变的形态学证据, 在凋亡过程中, 细胞表面有凹陷发生, 而且有证据表明细胞表面 N-乙酰神经氨酸末端密度在凋亡细胞中降低。更特异的是, 细胞微电泳揭示凋亡细胞与未凋亡细胞相比迁移减少, 提示细胞表面阴性电荷的丢失, 类似于细胞表面唾液酸残基在被神经氨酸酶暴露时发生的情况。

有证据支持唾液酸的丢失和其他碳水化合物改变, 也参与正常组织细胞对凋亡细胞的识别。如在新生大鼠肝细胞培养中, 发现凝集素样受体参与正常肝细胞对周围凋亡细胞的消化。由于所有类型细胞发生凋亡时形态改变是相似的, 因此这种糖类-凝集素依赖性识别可能是一种清除凋亡细胞的普遍机制。

3. TSP 与 CD36 以及 VnR

TSP 是一种多功能粘附糖蛋白, 含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 三肽。多种细胞可以分泌 TSP, TSP 在血小板凝集, 肿瘤的转移, 胚胎发育, 血管平滑肌增生以及其他许多细胞-细胞和细胞-基质的反应中起作用。现在认为, TSP 在 M Φ 识别凋亡细胞的过程中也起重要作用。

人类单核细胞起源的 M Φ 对凋亡 PMN 的清除不能被 N-乙酰葡萄糖胺或其他在 Wyllies' s 系统中有活性的糖类所抑制。凝集素受体的抑制剂如甘露糖-6-磷酸等也无作用。甚至以单抗阻断 M Φ Fc 受体和补体受体也无作用, 虽然上述受体参与衰老红细胞的识别。研究者们发现, M Φ 合成和分泌的 TSP 与 M Φ 对凋亡 PMN 的识别有关。TSP 作为 M Φ 和凋亡 PMN 之间的分子桥, 一端以两点方式结合 M Φ 表面的 TSP 受体, CD36 和 $\alpha_v\beta_3$ 整合素 (即 VnR); 另一

端与凋亡 PMN 上的 TSP 结合区结合。这样就易于 M Φ 识别和吞噬凋亡 PMN, 以达到清除的目的^[14]。

已知氨基糖类和碱性氨基酸类可以抑制 TSP 的各种粘附活性, 又发现这两类物质对 M Φ 识别凋亡 PMN 也有抑制作用, 从而侧面证明了 TSP 在凋亡细胞识别方面的作用。抗 VnR 抗体和整合素识别信号 RGDS 对 M Φ 吞噬凋亡 PMN 的阻断, 提示了 VnR 在识别过程中的作用。M Φ 对凋亡 PMN 的识别, 伴随着 M Φ 的 VnR 与 PMN 表面未知的携带阴性电荷区域的结合。氨基糖类的抑制作用可能与其所带正电荷有关, 研究显示氨基糖类在凋亡 PMN 表面发挥作用, 可被肝素抑制, 而不被其他多价阴离子抑制, 提示 PMN 表面特异性阴离子集团的参与。正常情况下, 这些阴离子集团可能是被阳离子分子所覆盖的。M Φ 识别凋亡 PMN 的作用不受蛋白酶和蛋白合成抑制剂的影响, 提示 PMN 表面结构为非蛋白类物质。另外 M Φ 对凋亡 PMN 的识别与 pH 值也显著相关, pH6.5 抑制识别, pH8.5 比 pH7.5 时更有利于促进识别。这说明 H⁺ 和带电分子有可能调节 M Φ 对凋亡 PMN 的摄取^[15]。此外, M Φ 上的 VnR 参与多种凋亡细胞的识别^[16], 包括淋巴细胞、胸腺细胞和嗜酸性细胞等, VnR 也参与其他细胞如成纤维细胞和平滑肌类肾小球膜细胞对凋亡细胞的识别。

除了上述三种机制参与 M Φ 对凋亡细胞的识别外, 还有一些机制也参与 M Φ 对凋亡细胞的识别。如人类单核细胞起源 M Φ 对凋亡 PMN 的吞噬, 可以因体外二价抗体与 CD44 的结合而被快速增强, 以前公认的凋亡细胞识别抑制剂不影响 CD44 对凋亡 PMN 吞噬的增强作用, 表明这是一种独特分子识别机制^[17]。

四、非专一性受体参与 识别凋亡细胞

M Φ 对凋亡细胞的识别是一复杂的过程。一种凋亡细胞的识别有多种受体的参与, M Φ

类型不同, 所采用的受体不同^[18]。

M Φ 对凋亡红细胞的识别除 PS 受体之外, 还有 M Φ 的蛋白质高级糖基化终产物受体和调理素受体包括 IgG Fc 受体和补体片段 C3b 和 iC3b 受体的参与。但这两类受体均不参与对衰老粒细胞的识别, 也无证据支持 N-乙酰葡糖胺特异性凝集素类分子对凋亡 PMN 识别有介导作用。另外, M Φ 对凋亡淋巴细胞的识别有多种机制的参与。在体内, 凋亡淋巴细胞溶解之前就被 M Φ 识别吞噬, 识别过程明显是由细胞表面的 PS 的暴露而引发的, PS 的暴露发生在细胞溶解前几个小时。但是, 多种受体与这一反应相关联。激活的和未激活的 M Φ 均可识别 PS, 但通过不同受体。激活 M Φ 对凋亡淋巴细胞的识别可被 PS 脂质体抑制也可被 N-乙酰葡糖胺抑制, 提示这一反应中凝集素样受体的参与; 相反, 未激活的 M Φ 对凋亡淋巴细胞的识别可被红细胞表面的 PS 所抑制也可被四肽分子 RGDS, 碱性氨基酸和氨基糖类所抑制, 表明玻连蛋白受体在这一反应中的参与。两类 M Φ 的作用均可被单核细胞特异性单抗 61D₃ 所阻断。对于凋亡淋巴细胞, 能被激活 M Φ 识别的信号的出现早于能被非激活态 M Φ 识别的信号^[19]。

一些研究人员发现^[5, 20], 阴性磷脂 PS, 当暴露于细胞表面时, 为凝血酶原复合物的形成提供了必需条件, 从而使凋亡细胞具有促凝血活性, RVVT 这类凝集试验可间接反映 PS 的暴露程度。人体凋亡淋巴细胞和凋亡 PMN、鼠凋亡胸腺细胞和凋亡 PMN 等, 与相应新鲜分离的正常细胞相比, 可加速凝集, 表明多种凋亡细胞都有 PS 的暴露^[18]。因此可以下结论, 凋亡细胞可能具有共同的细胞表面改变, 其清除不依赖种属特异性表面标志分子, 而决定于 M Φ 的类型。M Φ 的类型不同, 识别凋亡细胞时所采用的受体就不同。

由炎性介质诱导而进入腹腔炎灶的鼠 M Φ 识别凋亡细胞的机制是 PS 受体介导的, 与凋亡细胞的种属(人或鼠)或凋亡细胞的类别(淋巴细胞或中性粒细胞)无关, 虽然这类 M Φ 也

表达低水平的 VnR,但抗 VnR 抗体不抑制其吞噬;鼠髓源 MΦ 与人类单核细胞起源的 MΦ 一样不能识别 PS,它们是通过 VnR,一种 $\alpha_v\beta_3$ 整合素来介导 MΦ 对凋亡细胞的识别,与凋亡细胞的种类也无关。不过, Schwartz 等报道^[21],人单核细胞起源的 MΦ 可识别镰刀状红细胞表面的 PS。最近有报道^[18],在一定刺激因素作用下,鼠髓源 MΦ 对凋亡细胞的识别可由通过 VnR 介导转换为通过 PSR 介导。上面谈到,炎性 MΦ 对凋亡细胞的识别是通过 PSR 介导的,由此推断,炎性刺激物可能改变了 MΦ 对凋亡细胞的识别机制。经过刺激的 MΦ 虽然仍表达 VnR,但这些受体已丧失介导功能,而由 PSR 来介导识别。

其他细胞如炎性关节液中的 Reiter 氏细胞,肺脏中炎性 MΦ,肾脏中系膜细胞也能吞噬凋亡中性粒细胞。成纤维细胞(FIB)对凋亡中性粒细胞的识别机制有两种,一种与 MΦ 识别凋亡 PMN 一样,通过 VnR 介导;另一种通过甘露糖/岩藻糖特异性凝集素介导,这一机制与 MΦ 吞噬凋亡 PMN 无关^[22]。Newman 等观察到^[23],单核细胞需要经历至少 24 小时的成熟过程,才能获得识别衰老 PMN 的能力,又知单核细胞起源的 MΦ 才能吞噬凋亡 PMN,而原本居留肺组织的枯否氏细胞无此作用。可能 FIB 作为一种储备机制,在 MΦ 成熟之前对凋亡 PMN 的吞噬起重要作用。

摘 要

细胞凋亡被公认为是正常组织生长调节的一种重要机制,与增殖相对。凋亡细胞及时被清除,一方面可以防止胞内有毒物质的释放,避免组织炎症的发生;另一方面也可以阻止核物质的释放,防止自身免疫性疾病如红斑狼疮等的发生。凋亡细胞主要被吞噬细胞吞噬清除,接触和识别是吞噬发生的前提,吞噬细胞对凋亡细胞的识别有多种机制的参与。目前已发现三种主要机制参与吞噬细胞对凋亡细胞的识别,包

括磷脂酰丝氨酸与磷脂酰丝氨酸受体,碳水化合物与凝集素样受体,血小板反应蛋白、CD36 与玻连蛋白受体。

参 考 文 献

- [1] Wyllie AH, Kerr JFR, and Currie AR, 1980, *Int. Rev. Cytol*, **68**: 251-306.
- [2] Arends MJ, and Wyllie AH, 1991, *Int. Rev. Exp. Pathol*, **32**: 223-254.
- [3] Cohen JJ, 1991, *Adv. Immunol*, **50**: 55-85.
- [4] Cohen JJ, Duke RC, Fadok VA, et al, 1992, *Annu. Rev. Immunol*, **10**: 267-293.
- [5] Fadok VA, Voelker DR, Campbell PA, et al, 1992, *J Immunol*, **148**: 2207-2216.
- [6] Bell DA, and Morrison B, 1991, *Clin. Immunol. Immunopath*, **60**: 13-26.
- [7] Cox G, Crossley J, Xing Z, 1995, *Am J Respir Cell Mol Biol*, **12**: 232-237.
- [8] John SS, Wyllie AH, and Janet EH, et al, 1989, *J. Clin. Invest*, **83**: 865-875.
- [9] 毕涉, 高骥援等, 炎症与抗炎症药, 1993, 人民卫生出版社, 136-203.
- [10] Schlegel RA, Callahan M, Krahling S, et al, 1996, *Adv. Exp. Med. Biol*, **406**: 21-28.
- [11] Verhoven B, Schlegel RA, Williamson P, 1995, *J Exp Med*, **182**: 1597-1601.
- [12] Sambrano GR, Steinberg D, 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**: 1396-1400.
- [13] Duvall E, Wyllie AH, Morris RG, 1995, *Immunology*, **56**: 351-358.
- [14] Savill J, Hogg N, Ren Y, et al, 1992, *J Clin Invest*, **90**: 1513-1522.
- [15] Savill JS, Henson PM, Haslett C, 1989, *J Clin Invest*, **84**: 1518-1527.
- [16] Savill J, Dranefield I, Hogg N, et al, 1990, *Nature*, **343**: 170-173.
- [17] Hart SP, Dougherty GJ, Haslett C, et al, 1997, *J Immunol*, **159**: 919-925.
- [18] Fadok VA, Savill GS, Haslett C, et al, 1992, *J Immunol*, **149**: 4029-4035.
- [19] Pradhan D, Krahling S, Williamson P, et al, 1997, *Mol Biol Cell*, **8**: 767-778.
- [20] Connor J, Bucana C, Fidler IJ, et al, 1989, *Proc Natl Acad Sci USA*, **86**: 3184-3210.
- [21] Schwartz RS, Tanaka Y, Fidler IJ, et al, 1985, *J Clin Invest*, **75**: 1965-1972.
- [22] Hall SE, Saville S, Henson PM, et al, 1994, *J Immunol*, **153**: 3218-3227.

[23] Newman SL, Henson JE, Henson PM, 1982,
J Exp Med, 156:430-442.

[24] Metchnikoff E, 1891 Dover Publications.
Inc. New York, 106.

小鼠胚胎 ZGA 中的基因表达及调控机制

刘明瑜 李逸平

(中国科学院上海细胞生物学研究所 上海 200031)

哺乳动物早期胚胎的最初发育一般都包括了两个不同的调控过程,即母型基因调控和合子型基因调控,顺利实现由母型向合子型基因调控的转变,是早期胚胎正常发育的必要步骤^[1],而合子型基因激活(zygotic gene activation, ZGA)则是胚胎发育过程中母型基因向合子型基因调控过渡的关键事件。过去对哺乳动物合子型基因激活及其调控的分子机制的了解十分有限,自 90 年代初以来,有关这方面的研究在小鼠上已有了一些进展。本文将就近年来这些方面的进展作一简要概述。

一、ZGA 中蛋白质磷酸化的作用

以合子型基因的转录起始时间为标准,把小鼠胚胎的合子型基因激活(ZGA)分为两个时期:起始于 1 细胞胚胎晚期的早期 ZGA,又称次要的合子型基因激活(minor ZGA);起始于 2 细胞胚胎形成之后的晚期 ZGA,又称主要的合子型基因激活(major ZGA)。小鼠胚胎早期 ZGA 的一个显著特征是,它的起始受合子钟(zygotic clock)的调控^[2]。合子钟调控是小鼠胚胎发育中的一种时程依赖性调控机制(time-dependent mechanism),这种调控是多种正的或负的调控作用的总称,它包括了对母型蛋白质的翻译后修饰过程进行调控,对被修饰底物的产生过程进行调控,对基因转录过程中反式作用因子的调控,对胚胎细胞 DNA 复制进行调控等等调控作用。这方方面面的调控总的作用体现为:从受精卵形成后到 2 细胞胚胎形成之前,合子型基因的激活被暂时延迟

(delayed),直到“时机成熟才开启”。合子钟调控中最重要的是对基因转录过程中反式作用因子的调控,这种调控是通过对母型的反式作用因子进行翻译后修饰而实现的,这种翻译后修饰过程涉及到蛋白质的磷酸化作用。

在小鼠受精卵的第一个细胞周期中,由于一些新的母型 mRNA 开始翻译,导致了蛋白质合成图谱的一些变化。但是,多数蛋白质合成图谱的变化是由翻译后修饰过程造成的,其中最重要的修饰过程是蛋白质的磷酸化过程^[3]。小鼠胚胎发育的第一个细胞周期是受母型物质调控的,受精卵分裂至 2 细胞并不需要转录活动,且早期 ZGA 起始并不依赖于蛋白质的合成,而受控于母型蛋白质的调控,这种调控涉及母型蛋白的翻译后修饰过程。只有在早期 ZGA 顺利起始的基础之上,加上外源信号(诸如输卵管细胞因子等)的作用^[4],晚期 ZGA(主要的合子型基因激活)才可能顺利起始。

由环化腺苷酸依赖的蛋白激酶(PKA)催化的蛋白质磷酸化过程,对于 ZGA 的起始是必需的。PKA 有很多抑制物:H8 是 PKA 的 ATP 结合位点的竞争性抑制物;(Rp)cAMPs 是环化 AMP 的拮抗物,它可以同 PKA 的调节亚单位结合,但无法促进调节亚单位同催化亚单位的分离,从而使 PKA 的催化亚单位无法被激活;蛋白质激酶抑制物(Protein kinase inhibitor)则可以同自由的催化亚单位结合形成一个不具活性的复合物,从而抑制蛋白质激酶的活性。这三大类的 PKA 抑制物,尽管它们的抑制机制都不相同,但它们都无法抑制 1 细胞胚胎分裂为 2 细胞胚胎,却抑制了 TRC(trans-