

早老症 (HGPS) 的发病机制与治疗策略 *

曾 涛^{1,2)} 刘新光^{1,2)**} 周中军³⁾

(¹⁾广东医学院生物化学与分子生物学研究所, 湛江 524023; ²⁾广东医学院衰老研究所, 湛江 524023;

³⁾香港大学李嘉诚医学院生物化学系, 中国香港)

摘要 早老症(Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome, HGPS)是一种早发而严重的过早老化性疾病. 它是由于编码 A/C 型核纤层蛋白的 *LMNA* 基因发生点突变而引起. 这个突变激活了基因 11 号外显子上一个隐蔽的剪接位点, 产生了一种被截短了 50 个氨基酸的 A 型核纤层蛋白. 然而, 一个广泛分布于核膜上结构蛋白的突变, 如何引起 HGPS 患者的早老表现, 目前还不太清楚. 最近研究发现, HGPS 患者的细胞核结构与功能发生了各种异常, 主要表现在: progerin 蓄积与核变形、细胞核机械性质的改变、组蛋白修饰方式与外遗传控制的改变、基因表达调控异常、p53 信号传导通路激活和基因组不稳定等方面. 目前存在机械应激假说和基因表达失控假说两种假说解释 HGPS 的发病机制. 对于 HGPS 患者, 尚无有效的临床干预措施, 但有学者提出了一些治疗策略, 如应用法尼基化的抑制剂、反义寡核苷酸和 RNA 干扰方法. HGPS 被认为是研究正常衰老机制的一个模型. 对 HGPS 深入研究将有助于阐明 A 型核纤层蛋白和核膜的正常生理功能, 及其在生理衰老和疾病中的作用.

关键词 早老症, 发病机制, 治疗策略, A 型核纤层蛋白, 基因突变

学科分类号 Q255

早老症(Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS)是一种罕见的疾病, 呈散发的常染色体显性遗传^[1]. 它是过早老化疾病中的一种典型病例, 被认为是研究正常衰老进程的一个模型^[2]. 患者多为儿童, 发病率为八百万分之一. 1886 年, Hutchinson 首次报道了早老症病例. 1904 年, Gilford 再次描述了这种疾病, 并从德语词汇“geras”中取词, 给这种病命名为早老症(Progeria)^[3].

HGPS 患儿衰老速度相当于正常儿童的 5~10 倍. 刚出生时患儿看似正常, 但到一两岁时, 早老的症状就开始出现. 主要表现为严重生长迟缓, 秃顶, 皮下脂肪缺失, 硬皮症, 特征性颅面异常(如雕仰鼻、鸟样脸、小颌), 特征性骨改变(包括骨质疏松症、锁骨的重吸收和纤维化、趾骨末端的重吸收), 手指关节变硬, 骑马样姿态, 像个小老头, 但思维和认知状况正常, 是一种部分衰老综合症(segmental progeroid syndromes)^[4] (图 1). 随后出现加速的动脉粥样硬化, 充血性心力衰竭, 心肌梗死等严重症状. 早老症的诊断并不困难, 但治疗效果不明显. 患儿大多死于心血管疾病或中风, 寿命大多为 7~27 岁, 平均 13 岁^[5].



Fig. 1 Typical head features of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome

图 1 早老症患者的典型头部特征

本图引自 <http://www.cellbiol.ru/REVIEW/Medicine/progeria/Progeria.shtml>

2003 年, De Sandre-Giovannoli 等^[5]和 Eriksson 等^[6]分别独立提出了早老症的可能分子机制, 认为

*国家重点基础研究发展计划(973)项目(2007CB507403), 国家自然科学基金资助项目(30672205)和湛江市 2006 年科技招标项目(ZZ0605)资助.

** 通讯联系人. Tel: 0759-2388582-1, Fax: 0759-2284104

E-mail: xgliu64@126.com

收稿日期: 2006-12-11, 接受日期: 2007-02-23

早老症是由于染色体 1q 上编码 A/C 型核纤层蛋白的 *LMNA* 基因发生点突变而引起. 但细胞核膜上一个结构蛋白的突变, 如何引起 HGPS 患者的早老表现, 目前尚不清楚. 本文就 HGPS 的可能发病机制与治疗策略的最新研究进展作一综述.

1 HGPS 的发病机制

1.1 核纤层蛋白

核纤层蛋白是组成细胞核纤层(nuclear lamina)的最主要成分. 它在维持细胞核形和机械性质、锚定核孔复合体与核膜蛋白、为外周异染色质提供锚点、维持染色体结构、DNA 的复制与转录、DNA 损伤修复和维持基因组稳定性等方面都发挥着重要作用^[7]. 有统计表明, *LMNA* 上大约 200 个不同位点的突变, 引起超过 15 种不同的疾病, 统称为核纤层蛋白病(laminopathies)^[8].

根据氨基酸组成不同, 核纤层蛋白(lamin)可分为 A、B 和 C 3 种类型. 在脊椎动物中, B 型核纤层蛋白分布在所有的胚胎和体细胞中, 而 A/C 型核纤层蛋白只出现于分化细胞中. A 型和 C 型核纤层蛋白是 *LMNA* 基因通过 RNA 不同选择剪接的变体.

A 型核纤层蛋白前体(prelamin A)的 C 端是“-CAAX”模体, 而 C 型核纤层蛋白则无. “-CAAX”引发模体中的“C”(半胱氨酸)被蛋白法尼酰基转移酶的法尼基化, 接着“-CAAX”模体

中的“-AAX”3 个氨基酸残基被内切蛋白酶切除. 这一过程很可能是金属蛋白酶 Zmpste24 和肽链内切酶 RCE1 2 个内切蛋白酶共同参与的结果. “-AAX”被切除后, 裸露的法尼半胱氨酸被内质网中的 ICMT (isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase, 异戊烯半胱氨酸羧基端甲基转移酶)甲基化. “-CAAX”模体修饰使 A 型核纤层蛋白前体的 C 端疏水性更强, 更容易定位于核内膜. 最后, A 型核纤层蛋白前体的最后 15 个氨基酸残基(包括法尼半胱氨酸甲酯)被 Zmpste24 切除, 成熟 A 型核纤层蛋白释放出来(图 2a). 这些步骤在核膜中进行, A 型核纤层蛋白定位于核纤层^[9].

1.2 HGPS 中的基因突变

研究表明^[2]: 80% 以上的 HGPS 患者 1q 中 *LMNA* 基因的一个等位基因发生单核苷酸碱基置换(G608G; GGC→GGT). 尽管是同义突变, 但激活了 11 号外显子上一个隐蔽的剪接位点, 导致 A 型核纤层蛋白前体肽链上被切除了 50 个氨基酸. 这个被截短了的 A 型核纤层蛋白前体, 通常称为 progerin. Progerin 保留了“-CAAX”模体, 能被法尼基化. Progerin 缺失 Zmpste24 酶切位点, 导致其 C 端区域不能被释放, 保留法尼半胱氨酸甲酯(图 2c), progerin 向核膜移动而发生蓄积.

另有研究发现^[10], *LMNA* 基因上其他位点的突变, 如 T623S、G608S、R527C、R471、K542 等位点突变同样能引起 HGPS. 另外, 在小鼠与人体

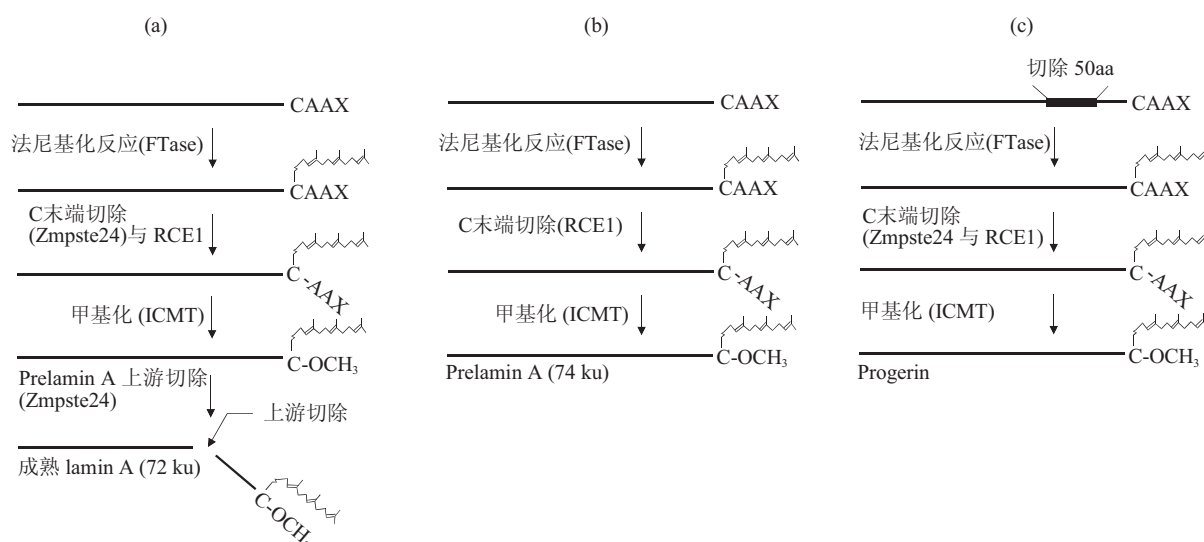


Fig. 2 Comparison of lamin A biogenesis in normal cells and *Zmpste24* deficiency or HGPS cells ^[9]

图 2 正常细胞、金属蛋白酶 *Zmpste24* 缺失或 HGPS 细胞中 A 型核纤层蛋白生物合成过程比较 ^[9]

(a)正常细胞. (b)金属蛋白酶 *Zmpste24* 缺失细胞. (c)HGPS 细胞.

中, 如果金属蛋白酶 Zmpste24 (人体为 *FACE* 基因) 缺乏, 内切蛋白酶的切除步骤就不能进行, 导致 A 型核纤层蛋白前体不能正常代谢为成熟 A 型核纤层蛋白(图 2b), 同样可引发与 HGPS 相似的症状^[11]. Zmpste24 敲除的 *Zmpste24*^{-/-} 小鼠出现体重减轻, 秃顶, 驼背, 肌无力, 骨密度减少等早老症状^[12]. 人体 *FACE* 基因缺失, 就会引发限制性皮肤病(restrictive dermopathy, RD)^[11].

1.3 HGPS 细胞的结构与功能异常

为进一步研究 HGPS 的可能发病机制, 许多学者对 HGPS 患者和动物模型的细胞结构与功能, 及其与疾病发生的联系进行了广泛的研究, 取得了较大的进展. 研究发现, HGPS 患者的细胞核结构与功能发生了各种异常, 而且这些异常改变在各种组织器官病变中发挥着重要作用.

1.3.1 Progerin 蓄积与核变形. Goldman 等^[2]通过光镜和电镜观察发现, HGPS 患者的细胞核形态发生改变, 如叶状的细胞核, 肥厚的核纤层(图 3a), 外周异染色质丢失, 核孔复合体集积成块(图 3b). 这些病变随细胞老化而恶化, 而且严重程度与 progerin 相关. 通过细胞转染或注入 progerin 蛋白, 能产生同样的改变. 研究发现, progerin 首先在血管细胞蓄积, 是 HGPS 患者患动脉粥样硬化疾病的关键因素^[13].

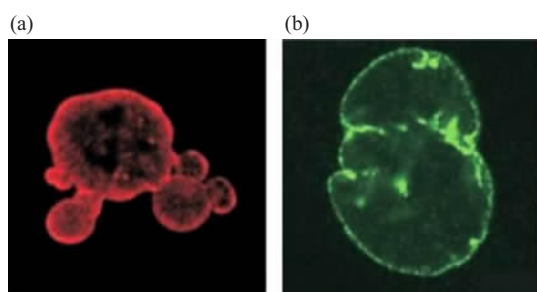


Fig. 3 Changes of nuclear architecture in HGPS cells ^[2]

图 3 早老症患者的细胞核结构的改变 ^[2]

(a) HGPS 细胞核的骨架异常, 出现扭曲、分叶、肥厚的形状. (b) HGPS 细胞核的核孔复合体聚集成块.

1.3.2 细胞增殖异常. 在细胞培养过程中发现: HGPS 细胞 DNA 复制受损, 分裂增殖障碍, 有丝分裂活性减低, 细胞传代的次数大大减少. 在低量群体倍增时, HGPS 患者的成纤维细胞增殖过快, 然而后期加速凋亡^[14]. 虽然在表达端粒酶时, HGPS 培养物可以反应性永生增殖; 但个别克隆即使端粒酶表达和端粒长度正常, 仍不能永生增殖, HGPS

突变可阻止端粒酶发挥作用^[15].

1.3.3 细胞核机械性质的改变. *LMNA* 基因的突变导致细胞核机械性质(mechanical properties)发生异常, 核骨架变形, 脆性增加. 机械性质的改变可引起细胞核的变形性减弱, 对抗体内各种机械应激能力下降, 细胞易破裂死亡或细胞功能发生障碍^[16]. 也有学者认为, 虽然 HGPS 细胞中核纤层蛋白的机械性质发生了改变, 但这些改变并不通过增加核的脆性来引起病变. 突变的核纤层蛋白对机械应激抵制力更强, 但受应激改变后无力恢复^[17].

1.3.4 组蛋白修饰方式与外遗传控制(epigenetic control)的改变. HGPS 细胞的外周异染色质丢失, 分布异常, 组蛋白修饰方式受到改变. Shumaker 等^[18]研究发现, HGPS 患者的细胞由于突变的 A 型核纤层蛋白聚集, 调节 X 染色体功能性的异染色质(facultative heterochromatin)标志物 H3K27me3 丢失, 导致被沉默的转录被激活. 这种改变在核型变化(被认为是 HGPS 细胞病理学标志)之前即可检测到; 同时臂间的组成性异染色质(constitutive heterochromatin)标志物 H3K9me3 发生下调, 臂间的卫星 III 重复转录(pericentric satellite III repeat transcripts)被激活; 相反, 外遗传的组成性异染色质标志物 H4K20 上调. 他们认为组蛋白中赖氨酸甲基化受抑制的这种特征发生改变是 HGPS 的早期表现, *LMNA* 的突变扰乱了染色质结构的外遗传控制.

1.3.5 基因表达调控异常. HGPS 患者的基因复制转录异常, 基因表达失调. Kyng 等^[18]大批量比较了青年人、中年人、老年人及 HGPS 患者的成纤维细胞的各种基因 mRNA 水平. 他们分析发现: HGPS 患者与老年人的基因改变方向是基本一致的; 在转录水平, HGPS 患者细胞不是老得快, 而是出生时就有老化相关的转录改变; 衰老的进程在 HGPS 中并没有加速, 而是“出生老”. Csoka 等^[19]发现, HGPS 细胞中发生改变的基因参与了各种生理进程. 在大约 33 000 个基因中, 上调 2 倍以上的基因有 361 个, 主要包括编码转录因子、细胞外基质蛋白和参与动脉粥样硬化的基因. 而一些参与 DNA 复制和染色体再塑的基因则下调, 从而导致细胞增殖能力的降低. Lemire 等^[20]也发现了在 HGPS 细胞中有如 PDGF-A 和 aggrecan 上调, NP 下调等大量的基因转录水平改变, 而且这些蛋白质都与一些重要的生理病理功能有关.

1.3.6 p53 信号传导通路激活. 周中军参与的课题

组^[21]研究认为, *Zmpste24* 缺乏导致的早老是与 p53 信号传导通路激活有关的. 他们分析了 *Zmpste24*^{-/-} 小鼠 12 488 个序列的基因转录水平, 发现其中 1.6% 上调, 0.8% 下调. 在 25 个上调幅度最大的基因中, 有 7 个是肿瘤抑制物 p53 的下游靶标, 包括 *Gadd45a*、p21、PA26、Btg2、Atf3、Rtp801 和 *Rgs16* 等. p53 基因敲除的 *Zmpste24*^{-/-} 小鼠, 表型得到改善与缓解. 但也有学者^[22]检测了 HGPS 患者成纤维细胞中的 p53 及其靶标 p21^{WAF1}, 对紫外线与离子照射的 DNA 损伤反应, 结果发现, p53 对 DNA 损伤因素反应正常, 因此认为早老症的表型不是由 p53 反应增强引起.

1.3.7 A 型核纤层蛋白与相互作用蛋白的作用发生改变. A 型核纤层蛋白编码基因的突变引起蛋白质结构的改变, 使其与相互作用蛋白的结合作用发生变化, 从而影响其分子信号传导途径, 改变正常生理进程. 目前已发现大量的与 A 型核纤层蛋白相互作用的蛋白质, 如: Emerin, LAP1、BAF、组蛋白、LAP2 α 、pRb、SREBP1、c-Fos、MOK2、PKC- α 和 Narf 等, 这些蛋白质在机体的正常生理功能中都发挥着重要的作用^[23]. 有些学者^[24]还根据理论, 推测性地建立了如 LAP2 α -lamin A/C-BAF 等的信号传递模型. 它们在机体中是否存在, 还有待进一步证实. 在细胞中, 是否有某些蛋白质, 其与 A 型核纤层蛋白和 progerin 的相互作用存在差异呢? 这是一个很吸引人的领域. 我们课题组正致力于这一领域的探索. Zhong 等^[25]分别比较了 4 个蛋白质分别与 A 型核纤层蛋白和 progerin 的相互作用, 以期寻找 progerin 新的相互作用蛋白, 但发现这 4 个蛋白质与 A 型核纤层蛋白和 progerin 的相互作用没有区别. 虽然他们的尝试没有成功, 但为我们提供了一个很好的研究思路.

1.3.8 基因组不稳定.

最近, 基因组整体性维持的研究越来越受到关注, 在揭示早老症分子机制上取得了可喜的突破. 2005 年, 周中军领导的课题组研究发现^[26], 未经加工处理的 A 型核纤层蛋白前体和截短的 A 型核纤层蛋白对 DNA 损伤的反应和修复功能障碍起主要作用, 导致基因组的不稳定, 从而引发早老表型. 金属蛋白酶 *Zmpste24* 基因缺失的 *Zmpste24*^{-/-} 小鼠表现出早老的症状. *Zmpste24*^{-/-} 小鼠胚胎成纤维细胞表现出进展性 DNA 损伤, 染色体畸变, 对 DNA 损伤物质敏感性增加. *Zmpste24*^{-/-} 小鼠的骨髓细胞非整倍性增加, 对 DNA 损伤物质更敏感. 在

Zmpste24^{-/-} 和 HGPS 成纤维细胞中, 募集 53BP1 和 Rad51 到 DNA 损伤部位功能受损, 导致检测点反应(check point)延迟和 DNA 损伤修复功能障碍. 在野生型的小鼠胚胎成纤维细胞中异位表达未经加工处理的 A 型核纤层蛋白前体, 其检测点反应和 DNA 损伤修复功能同样受损. 为什么 A 型核纤层蛋白的异常导致 DNA 损伤修复功能障碍呢? 这是因为 A 型核纤层蛋白能在核纤层与核质中迁移发挥生理功能. 而截短的 A 型核纤层蛋白与核纤层结合比野生型更紧密, 不能有效地介导募集 DNA 损伤修复蛋白到 DNA 损伤位点, 从而发生病变^[26]. Lees-Miller^[27]认为核膜在维持基因组稳定性方面起着很重要的作用. A 型核纤层蛋白的突变, 可导致核膜的结构异常, 使 DNA 对损伤因素更敏感, DNA 的损伤反应异常, 基因组不稳定, 导致老化的表型.

基因组不稳定几乎是所有的过早老化疾病的共同性质. Werner 综合症(WS)也是一种过早老化疾病, 由 WRN RecQ 解螺旋酶功能异常引起. WRN 蛋白参与 DNA 的复制与重组. 缺乏 WRN 蛋白, DNA 复制、DNA 修复功能障碍, 染色体重排, 从而导致基因组不稳定而发病. DNA 代谢的异常直接引起了早老的症状. 有趣的是 WS 也可由 *LMNA* 基因突变引起^[28], 提示 HGPS 与 WS 可能含有共同的分子机制, 即基因组不稳定^[29].

1.4 HGPS 发病机制的假说

由于 *LMNN* 基因突变, 产生了被截短的、保留法尼基化结构的不成熟 A 型核纤层蛋白. 这又如何引起早老症患者各组织器官的复杂病变, 目前还不太清楚. 对于 HGPS 的发病机制, 普遍存在着 2 种假说: 机械应激假说 (mechanical stress hypotheses) 和基因表达失控假说 (gene misregulation hypotheses).

机械应激假说认为, 基因的突变导致细胞核变形, 核机械性质发生异常, 核变形性降低, 对抗机体内的各种机械应激能力下降, 导致细胞易破裂死亡或细胞功能发生障碍^[30]. 机械应激假说在一定程度上解释了早老症某些组织的病变. 如肌肉、皮肤, 血管与骨等组织, 受机械应激比较频繁. 机械性质的改变导致对抗机械应激能力下降, 这些组织更易受损, 但机械应激假说较难解释脂肪组织等的病变^[29].

基因表达失控假说认为, 核纤层直接或间接与染色体相互作用. 在核膜上 A 型核纤层蛋白与

LAP2 α 相结合, 而 LAP2 α 又能与染色体结合蛋白 BAF 结合^[9]. A 型核纤层蛋白的异常影响到其与染色体的相互作用, 核纤层在基因的调控中发挥重要的作用. 基因突变所致的核纤层结构异常, 将导致基因的调控失常^[29]. 在 HGPS 患者细胞中, 由于 A 型核纤层蛋白的突变, 导致组蛋白甲基化作用的改变, 结构与功能性异染色质的外遗传控制的改变, 从而引起一些沉默基因转录的激活^[9]. 也有学者^[24]认为, 由于 A 型核纤层蛋白的突变, 结构的变化, 导致其与相互作用蛋白的结合受影响, 信息传导通路受损, 基因的转录表达发生异常. 基因表达学说能有效解释早老症和核纤层蛋白病的组织器官特异性病变, 但现在还未找到某些被证实了的、普遍的、特征性的基因变化, 这还有待深入的研究探讨^[29].

有学者把机械应激假说与基因表达失控假说结合起来阐明机制: A 型核纤层蛋白的突变使核骨架异常, 机械性质发生改变. 机械性质的异常导致了机械信号动力传导的受损, 从而一些机械信号传导反应性的基因表达异常^[29]. 核纤层是与核转录因子相互联系的, 核纤层的改变导致 RNA 聚合酶 2 依赖的转录水平降低, 同时导致 NF- κ B 信号传导活性下降, 对抗机械应激反应能力减低, 细胞衰老凋亡. 机械性质的异常和动力传导的受损在不同组织器官的发病机制中是相互结合和有所侧重的. 在肌肉、皮肤、血管与骨等劳损频繁的组织, 对机械性质的异常更敏感. 对脂肪等组织, 动力传导的受损所致的异常转录活性更易影响其适应与保护机制^[16].

2 HGPS 的治疗策略

HGPS 患者的病情严重, 发展迅速, 目前临床上还无有效的治疗方案. 但近年来, 在细胞和动物研究上取得了可喜的进展, 给临床提出了一些很有前景的治疗策略.

2.1 法尼基化的抑制剂

大量的研究表明, 法尼基化的抑制剂 (farnesyltransferase inhibitors, FTI) 能抑制 A 型核纤层蛋白前体的法尼基化, 使其定位于核质而不能到达核边缘而发生异常蓄积, 从而避免了法尼基化的 A 型核纤层蛋白前体对细胞的毒性, 改善细胞与组织表型. 研究显示, FTI 能减少 HGPS 成纤维细胞^[30]、RD 患者成纤维细胞和 *Zmpste24*^{-/-} 小鼠的成纤维细胞^[31]的核变形, 有效地改善了突变细胞核的

表型. Fong 等^[32]研究发现, 经 FTI 喂养后的 *Zmpste24*^{-/-} 小鼠的生长发育得到改善, 寿命延长, 骨异常 (如肋骨骨折) 也得到缓解. Yang 等^[33]则认为, FTI 能改善 HGPS 小鼠的症状, 但不能完全根治早老症的表型.

Lonafarnib 和 tipifarnib 这 2 种 FTI 已经在进行抗肿瘤的 III 期临床试验. 二碳磷酸盐化合物 (bisphosphonate) 在临床上广泛用于治疗骨质疏松, 研究表明, 它能抑制 A 型核纤层蛋白前体的法尼基化, 改善骨质疏松患者骨密度. 二碳磷酸盐化合物也很有希望用于临床治疗早老症患者的骨异常^[9]. 但 FTI 阻碍了野生型 A 型核纤层蛋白的正常加工成熟, 同时也给 B1 与 B2 型核纤层蛋白等需要法尼基化的蛋白质产生了负面的影响. 所以, 它也不可能矫正 HGPS 患者细胞中的 DNA 修复缺陷等生理功能的异常, 也无法完全矫正患者的早老症状.

2.2 反义寡核苷酸

最近, Scaffidi 和 Misteli^[34]巧妙设计了一种反义寡核苷酸. 这种反义寡核苷酸包含与 11 外显子的互补序列, 能封闭突变产生的新的剪接位点, 阻止导致产生 progerin 的突变 mRNA 的剪接. 当寡核苷酸转入 HGPS 患者成纤维细胞时, 它能减少细胞中突变 mRNA 的剪接和 progerin 的量, 从而减少了 HGPS 细胞的核变形. 这种疗法同时矫正了一些基因的正常表达. 但由于这个潜在的剪接位点与同一外显子的同一位置有很高的同源性, 它也减少了 A 型核纤层蛋白的整体水平.

2.3 RNA 干扰

Huang 等^[35]通过 RNA 干扰可减少突变基因的转录表达达到 26% 或更低, 减少核变形, 改善 HGPS 细胞的增殖, 延缓衰老. 基因治疗现在还处于摸索阶段, 普遍存在技术与临床许可的很多问题.

这些干预策略都强调了 progerin 在 HGPS 细胞中的毒性作用, 只有减少 progerin 的量方可达到治疗 HGPS 的目的. Fong 等^[36]通过基因靶点的方法建立了只产生 C 型核纤层蛋白, 而无 A 型核纤层蛋白前体和 A 型核纤层蛋白的小鼠. 研究发现, 这种小鼠看起来完全健康, 没有骨的疾病, 只有少量的核变形. 因此至少在小鼠中, A 型核纤层蛋白前体和 A 型核纤层蛋白在细胞中可能并不是必不可少的. 这种性质为治疗 HGPS 的可能提供了一种策略, 即通过降低 A 型核纤层蛋白整体水平, 从而减少有毒性的突变 A 型核纤层蛋白的产生, 是一种合理的折中策略, 可改善早老患者症状而无较大的不

良反应^[7]. 但问题是如何找到一种平衡: 既能确保一定基础水平的野生型 A 型核纤层蛋白发挥其生理作用, 又能减少毒性蛋白的量, 使其低于产生疾病的临界阈限.

3 结语及展望

早老症是一种罕见而灾难性的疾病. 但最近对早老症的研究与认识有了很大的进展. 早老症研究所取得的成果是现代基础研究与临床科学相结合的一个深刻范例. 在短短几年的时间, 人们已经从知道疾病的症状, 到确认发病基因, 了解突变蛋白的病理作用. 许多学者通过各种可能的途径对早老症的发病机制进行了卓有成效的研究探讨, 也提出了很有前景的治疗策略. 这些都增强了人类攻克早老症的信心.

HGPS 是研究正常衰老进程的一个模型, 其很多临床特征与生理衰老很相似. 最近研究发现^[38], 导致 HGPS 的分子机制也存在于正常人细胞中, 只是处于低水平, 说明 HGPS 与生理的衰老有着共同的细胞分子基础. HGPS 至少可反映某方面的生理衰老, A 型核纤层蛋白参与健康人的衰老进程. HGPS 反映了放大的 A 型核纤层蛋白依赖性的生理性衰老机制. 老年人的细胞核也出现与 HGPS 患者细胞相似的缺陷, 包括组蛋白修饰改变, DNA 损伤增多. 抑制新剪接位点可以逆转与衰老有关的核缺陷. 由于突变激活新剪接位点而产生的 *LMNA* mRNA 和截短的 A 型核纤层蛋白在正常人中同样存在, 但没有随老化而增加. 说明截短的 A 型核纤层蛋白长期存在于核中, 但衰老的细胞可能对突变的 A 型核纤层蛋白更敏感, 又不能中和其负面影响. 对 HGPS 的研究使人们对研究衰老的进程, 开发抗衰老药物, 延年益寿, 产生了很大的希望.

但在研究 HGPS 取得进展的同时, 也给我们提出了诸多有待解决的问题. A/C 型核纤层蛋白的突变能引起皮肤、肌肉萎缩症、脂肪营养障碍、心脏病、神经病变和早老综合症等核纤层蛋白病. 同一个基因的突变如何引起这么广泛的疾病, 而且很多都没有表型的重叠. A 型核纤层蛋白不同位点的突变又为何都可引发 HGPS. 对这些问题的深入研究将有助于阐明 A 型核纤层蛋白和核膜的正常生理功能, 及其在衰老和疾病中的作用.

参 考 文 献

- 1 Capell B C, Erdos M R, Madigan J P, *et al.* Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102** (36): 12879~12884
- 2 Goldman R D, Shumaker D K, Erdos M R, *et al.* Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101** (24): 8963~8938
- 3 Sarkar P K, Shinton R A. Hutchinson-Guilford progeria syndrome. *Postgrad Med J*, 2001, **77** (907): 312~317
- 4 Badame A J. Progeria. *Arch Dermatol*, 1989, **125** (4): 540~544
- 5 De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, *et al.* Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science*, 2003, **300** (5628): 2055
- 6 Eriksson M, Brown W T, Gordon L B, *et al.* Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*, 2003, **423** (6937): 293~298
- 7 Maraldi N M, Lattanzi G, Marmiroli S, *et al.* New roles for lamins, nuclear envelope proteins and actin in the nucleus. *Adv Enzyme Regul*, 2004, **44**: 155~172
- 8 Shumaker D K, Dechat T, Kohlmaier A, *et al.* Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103** (23): 8703~8708
- 9 Meta M, Yang S H, Bergo M O, *et al.* Protein farnesyltransferase inhibitors and progeria. *Trends Mol Med*, 2006, **12** (10): 480~487
- 10 Smith E D, Kudlow B A, Frock R L, *et al.* A-type nuclear lamins, progerias and other degenerative disorders. *Mech Ageing Dev*, 2005, **126**(4): 447~460
- 11 Navarro C L, Cadinanos J, De Sandre-Giovannoli A, *et al.* Loss of ZMPSTE24 (FACE-1) causes autosomal recessive restrictive dermopathy and accumulation of Lamin A precursors. *Hum Mol Genet*, 2005, **14** (11): 1503~1513
- 12 Bergo M O, Gavino B, Ross J, *et al.* Zmpste24 deficiency in mice causes spontaneous bone fractures, muscle weakness, and a prelamin A processing defect. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99** (20): 13049~13054
- 13 McClintock D, Gordon L B, Djabali K. Hutchinson-Gilford progeria mutant lamin A primarily targets human vascular cells as detected by an anti-Lamin A G608G antibody. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103** (7): 2154~2159
- 14 Bridger J M, Kill I R. Aging of Hutchinson-Gilford progeria syndrome fibroblasts is characterised by hyperproliferation and increased apoptosis. *Exp Gerontol*, 2004, **39** (5): 717~724
- 15 Wallis C V, Sheerin A N, Green M H, *et al.* Fibroblast clones from patients with Hutchinson-Gilford progeria can senesce despite the presence of telomerase. *Exp Gerontol*, 2004, **39** (4): 461~467
- 16 Lammerding J, Schulze P C, Takahashi T, *et al.* Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J Clin Invest*, 2004, **113** (3): 370~378
- 17 Dahl K N, Scaffidi P, Islam M F, *et al.* Distinct structural and mechanical properties of the nuclear lamina in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103** (27): 10271~10276

- 18 Kyng K J, Bohr V A. Gene expression and DNA repair in progeroid syndromes and human aging. *Ageing Res Rev*, 2005, **4** (4): 579~602
- 19 Csoka A B, English S B, Simkevich C P, *et al.* Genome-scale expression profiling of Hutchinson-Gilford progeria syndrome reveals widespread transcriptional misregulation leading to mesodermal/mesenchymal defects and accelerated atherosclerosis. *Aging Cell*, 2004, **3** (4): 235~243
- 20 Lemire J M, Patis C, Gordon L B, *et al.* Aggrecan expression is substantially and abnormally upregulated in Hutchinson-Gilford progeria syndrome dermal fibroblasts. *Mech Ageing Dev*, 2006, **127** (8): 660~669
- 21 Varela I, Cadinanos J, Pendas A M, *et al.* Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation. *Nature*, 2005, **437** (7058): 564~568
- 22 O'Neill M, Nunez F, Melton D W. p53 and a human premature ageing disorder. *Mech Ageing Dev*, 2003, **124** (5): 599~603
- 23 Zastrow M S, Vlcek S, Wilson K L. Proteins that bind A-type lamins: integrating isolated clues. *J Cell Sci*, 2004, **117** (Pt 7): 979~987
- 24 Vlcek S, Foisner R. A-type lamin networks in light of laminopathic diseases. *Biochim Biophys Acta*, 2007, **1773** (5): 661~674
- 25 Zhong N, Radu G, Ju W, *et al.* Novel progerin-interactive partner proteins hnRNP E1, EGF, Me18, and UBC9 interact with lamin A/C. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **338** (2): 855~861
- 26 Liu B, Wang J, Chan K M, *et al.* Genomic instability in laminopathy-based premature aging. *Nat Med*, 2005, **11** (7): 780~785
- 27 Lees-Miller S P. Dysfunction of lamin A triggers a DNA damage response and cellular senescence. *DNA Repair*, 2006, **5** (2): 286~289
- 28 Chen L, Lee L, Kudlow B A, *et al.* LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet*, 2003, **362** (9382): 440~445
- 29 Scaffidi P, Gordon L, Misteli T. The cell nucleus and aging: tantalizing clues and hopeful promises. *PLoS Biol*, 2005, **3** (11): e395
- 30 Yang S H, Bergo M O, Toth J I, *et al.* Blocking protein farnesyltransferase improves nuclear blebbing in mouse fibroblasts with a targeted Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102** (29): 10291~10296
- 31 Toth J I, Yang S H, Qiao X, *et al.* Blocking protein farnesyltransferase improves nuclear shape in fibroblasts from humans with progeroid syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102** (36): 12873~12878
- 32 Fong L G, Frost D, Meta M, *et al.* A protein farnesyltransferase inhibitor ameliorates disease in a mouse model of progeria. *Science*, 2006, **311** (5767): 1621~1623
- 33 Yang S H, Meta M, Qiao X, *et al.* A farnesyltransferase inhibitor improves disease phenotypes in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *J Clin Invest*, 2006, **116** (8): 2115~2121
- 34 Scaffidi P, Misteli T. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med*, 2005, **11** (4): 440~445
- 35 Huang S, Chen L, Libina N, *et al.* Correction of cellular phenotypes of Hutchinson-Gilford Progeria cells by RNA interference. *Hum Genet*, 2005, **118** (3~4): 444~450
- 36 Fong L G, Ng J K, Lammerding J, *et al.* Prelamin A and lamin A appear to be dispensable in the nuclear lamina. *J Clin Invest*, 2006, **116** (3): 743~752
- 37 Scaffidi P, Misteli T. Good news in the nuclear envelope: loss of lamin A might be a gain. *J Clin Invest*, 2006, **116** (3): 632~634
- 38 Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science*, 2006, **312** (5776): 1059~1063

The Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Strategies of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome*

ZENG Tao^{1,2)}, LIU Xin-Guang^{1,2)**}, ZHOU Zhong-Jun³⁾

¹⁾*Institute of Biochemistry & Molecular Biology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China;*

²⁾*Aging Institute, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China;*

³⁾*Department of Biochemistry, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China)*

Abstract Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) is an early onset severe premature aging disorder due to a point mutation in *LMNA* gene which encodes nuclear lamin A/C. The mutation activates a cryptic splice site within exon 11 of *LMNA*, resulting in a 50-amino acid in-frame deletion in prelamin A. However, it is not clear how the mutation in a structural protein under the nuclear envelope could give rise to premature aging phenotypes. Recent studies showed that various abnormalities have been found in nuclear structures and functions of HGPS cells, mainly including progerin accumulation and nuclear morphology abnormalities, altered nuclear mechanical properties, changes of histone methylation patterns and epigenetic control, gene misregulation, p53 signalling activation, and increased genomic instability. Two hypotheses recently emerged in the explanation of the pathogenic mechanisms contributing to HGPS. No effective clinical intervention has been developed so far for HGPS. Several fascinating therapeutic strategies have recently been provided, such as farnesyltransferase inhibitors, antisense oligonucleotides and RNA interference. HGPS has been considered to be a model for studying the mechanisms responsible for normal aging. This study will help to elucidate the physiological functions of lamin A and nuclear envelope, together with their roles in normal aging process and diseases.

Key words Hutchinson-Gilford progeria syndrome, pathogenic mechanisms, therapeutic strategies, lamin A, gene mutation

*This work was supported by grants from National Basic Research Program of China(2007CB507403), The National Natural Science Foundation of China (30672205), Science and Technology Program of Bid Invitation of Zhanjiang 2006 (ZZ0605).

**Corresponding author . Tel: 86-759-2388582-1, Fax: 86-759-2284104, E-mail: xgliu64@126.com

Received: December 11, 2006 Accepted: February 23, 2007