

# 氧化应激毒性中间产物对细胞信号和细胞死亡的调控<sup>\*</sup>

湖南师范大学生命科学学院 蛋白质化学与发育生物学教育部重点实验室 (410081)

王 硕综述 李国林 印大中审校

**摘 要** 氧化应激活性中间产物,如过氧化氢、过氧化亚硝基阴离子、脂质过氧化产物丙二醛和四羟基壬烯醛等,既是细胞信号调节分子,又是细胞毒性效应子。它们能攻击体内的生物大分子,导致DNA、蛋白质或脂质的损伤,进而影响细胞信号传导,以至决定细胞命运。研究表明活性中间产物与多种疾病,甚至衰老密切相关。因此,在衰老和衰老相关疾病的研究中,活性中间产物的产生以及其下游的修饰靶标,已成为探索细胞进行性死亡的焦点。

**关键词** 氧化应激活性中间产物;衰老相关疾病;细胞信号;细胞死亡

许多生物过程都会导致细胞死亡,从神经发育、免疫反应和癌前期细胞的清除等有益过程,到慢性炎症、神经退行性变、糖尿病和心血管疾病等有害过程,都会引发细胞死亡。在细胞死亡的模式中,往往会发生一系列的细胞学和生物化学的变化,从细胞的破坏性死亡,所谓细胞坏死,到caspases程序性调控的自杀性细胞死亡,即所谓细胞凋亡<sup>[1]</sup>。同时,诱导细胞死亡反应的介质也是多种多样的,包括诱导细胞死亡的蛋白,如Fas配体(FaL)及肿瘤坏死因子(TNF);各种临床药物,如以DNA为靶标的化疗和蛋白酶体抑制剂;多种环境伤害,如辐射暴露,热休克;以及一些活性中间产物,如过氧化氢、过氧化亚硝基阴离子(OONO<sup>-</sup>)、脂质过氧化产物丙二醛(MDA)和四羟基壬烯醛(HNE)等。本文将重点综述氧化应激毒性中间产物的产生,以及这些活性中间产物是怎样通过信号传导途径影响细胞死亡的一些细胞生物化学过程。

## 1 氧化活性中间产物的产生及其伤害作用

### 1.1 活性氧基团(ROS)的产生及其伤害作用

ROS的产生很大部分归结于有氧的生活环境。ROS主要指超氧阴离子、过氧化氢和羟基自由基等活性氧基团。在线粒体的呼吸链上,氧气在被还原的过程中会泄漏出少量超氧阴离子。此外,多种酶促氧化反应(例如细胞色素P450等氧化还原酶催化的反应)也能产生超氧阴离子。超氧阴离子

一旦产生,它便会与几乎所有相遇的生物大分子发生反应,当然,它还可以与一氧化氮自由基反应产生过氧化亚硝基等对机体生物分子造成进一步的损伤<sup>[2]</sup>。在炎症反应中,过氧化氢被髓过氧化物酶催化产生次氯酸和其它有害的含氯氧化物。另外,当有亚铁离子或亚铜离子作为还原剂时,过氧化氢能够通过Fenton反应产生对生物分子毒性更强的羟基自由基。

DNA的自由基氧化伤害会造成一些突变前损伤,其主要氧化损伤产物有8-氧代-脱氧鸟苷、8-氧代-脱氧腺苷以及脱氧胸苷乙二醇等。很多以上的DNA碱基损伤也能在体内形成,能被转葡萄糖基酶选择性地切除,并在多种模式系统中导致遗传突变。ROS也伤害性地修饰蛋白质的主肽链和单个氨基酸残基,而无论哪种形式的修饰都会影响蛋白的功能。ROS能从蛋白质肽链的 $\alpha$ -碳原子或者含有芳香环残基的侧链上抽提一个氢原子,从而形成一个新的自由基,该自由基又能俘获氧气。同时,半胱氨酸和甲硫氨酸的硫原子同样是氧自由基经常攻击的靶标,而且它们的修饰会产生结构性的或是功能性的后果<sup>[3]</sup>。

### 1.2 脂质过氧化物的产生及其伤害作用

生物膜中的多不饱和脂肪酸是细胞内受氧化攻击的一大类生物分子靶标。脂质过氧化是一系列的自由基链式反应,它的启动是通过自由基从 $\alpha$ -3或 $\alpha$ -6多不饱和脂肪酸上抽提氢原子开始的。不饱和脂肪酸被抽提一个氢原子后,本身转变为脂自由基(L·),L·通过分子内重排后与氧结合形成脂过氧自由基(LOO·),LOO·能环化形成内过

<sup>\*</sup>国家高技术研究发展计划(2007AA02Z433)

湖南省科技厅重点项目(06FJ3001)

氧化物。双环内氧化物常常能非酶促地降解产生 MDA (在正常情况下, 常常主要以  $\alpha$ -羟基丙烯醛的形式存在) 等,  $\alpha$ -不饱和醛类物质, 所谓毒性羰基类物质, 又称活性中间物质<sup>[4-6]</sup>。

另一方面, 一些脂过氧化物还能在其它不饱和位置发生第 2 次提氢反应; 这种双氧化脂类经过降解将产生 4-氢过氧-2-壬烯醛 (4-hydroperoxy-2-nonenal, HPNE) 和一系列其它相关的长链  $\alpha$ -不饱和醛。因为这些醛类的双功能团特性, 许多  $\alpha$ -不饱和醛能造成蛋白-蛋白交联, 甚至导致蛋白的高级聚合, 例如高级脂质过氧化终产物 (ALEs) 和高级糖基化终产物 (AGEs) 的产生。

脂质过氧化产生的多数  $\alpha$ -不饱和醛对核酸的单核苷酸都显示出不同程度的反应活性。鸟嘌呤由于具有很强的亲核性, 因此很自然也是最容易被修饰的 DNA 碱基。然而, 胞嘧啶和腺嘌呤也能与  $\alpha$ -不饱和醛发生反应。碱基的羰基修饰产物是典型的六元环产物, 如外环脱氧鸟嘌呤加合物; 但一些源于脂质过氧化的外环加合物, 当与 DNA 内的脱氧胞苷酸反应时, 则会以开链醛的形式存在, 而这些醛能进一步与伯氨基形成薛夫碱加合物。因此,  $\alpha$ -不饱和醛诱导的 DNA 损伤的净效应是突变的倾向性增加, 通常是 G 到 T 转变和移码突变。

蛋白质是  $\alpha$ -不饱和醛的又一大攻击标靶, 进而引起许多的信号效应。亲核氨基酸, 如半胱氨酸、组氨酸和赖氨酸 (Cys、His 和 Lys) 是  $\alpha$ -不饱和醛修饰的主要对象。一旦遭遇 MDA 和丙烯醛的攻击, 靶蛋白中的赖氨酸残基将首先被修饰, 相应地生成赖氨酸丙烯醛等<sup>[6-8]</sup>。HNE 及类似的不饱和醛分子则能与 Cys、His 或 Lys 残基形成米歇尔加成产物, 以影响细胞的功能。

研究表明, 无论是 ROS 及过氧化亚硝基, 还是脂质过氧化中间产物 HNE 等均能通过上述生化反应, 作用于一定的信号途径从而对细胞的存活造成影响, 本文将对此作较为详细的介绍。

## 2 氧应激活性中间产物介导的细胞信号途径与细胞死亡

近年来, 越来越多的有关细胞凋亡的上游信号传导途径被揭示, 充分显示了细胞凋亡过程的复杂。许多生物的和非生物的因子都能通过作用于凋亡信号蛋白影响原凋亡基因或细胞保护基因的表达, 而影响细胞的死亡; 受氧应激活性中间产物调

控的一些信号途径就是很好的例证。目前, 通过基因表达谱的分析, 诸多过氧化氢与 HNE 所调控的信号途径, 及其对细胞活力的影响已经逐渐被厘清 (图 1)。

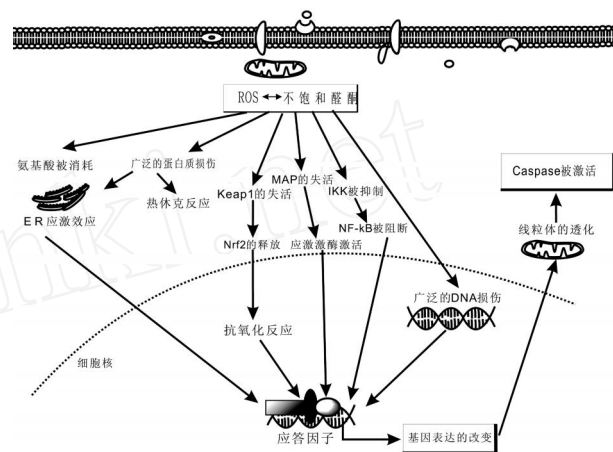


图 1 氧应激活性中间产物引起的细胞信号网络的种种改变

### 2.1 抗氧化应答信号通路

包括过氧化氢和 HNE 在内的许多氧应激活性中间产物, 都能激活反馈性抗氧化应答 (图 1), 这种信号级联效应在转录因子 Nrf 2 的核转运激活作用下达到最大, 而与 Nrf 2 结合的蛋白 Keap1 则能够通过多种机制抑制 Nrf 2 的活性<sup>[9]</sup>。Keap1 将 Nrf 2 保持在细胞质里, 而自身仍与肌动蛋白细胞骨架紧紧相连, 并促进 Nrf 2 在 Cullin3 依赖性多聚泛素化的作用下发生蛋白酶的降解。在氧化应激和毒性羰基应激的作用下, Keap1 的数个半胱氨酸残基会被直接修饰, 体外实验表明, 这种修饰能促进 Nrf 2 释放。Nrf 2 一旦进入细胞核, 就会与小蛋白 Maf 发生结合, 进而调节一系列的基因以防御氧化损伤。此外, 蛋白激酶 C 亚型和 ER 应激应答酶 PERK 等激酶, 也能通过诱导 Nrf 2 磷酸化而增强 Nrf 2 的活性。

利用基因表达谱法等方法, 许多的 Nrf 2 靶基因已被鉴定出来, 它们中许多就在促进氧化防御与氧化伤害后的修复中起作用。例如, 受 Nrf 2 所调节的谷氨酸半胱氨酸连接酶亚基和 Xc<sup>-</sup> 胱氨酸转运体, 就在加速 GSH 的生成中起重要作用, 有了这些基因的表达, 就能提高细胞内 GSH 的水平, 进而防御氧化损伤。其它的 Nrf 2 的靶基因还包括: 编码促进蛋白泛素化, 蛋白酶体降解的蛋白编码基因, 以及负责灭活氧化应激和羰基化应激物质的一些相关的酶的基因等 (如 NQO1、GSTs、AKPs 和 HO1)。如果细胞在用毒性剂量的过氧化氢处理之

前,先诱导 Nrf2的靶基因的表达,那么细胞死亡的程度将大大降低,这表明, Nrf2的激活促进了细胞的保护效应。因此,用低于细胞毒性剂量的活性中间产物激活 Nrf2这条信号途径,将有助于防御这些毒性剂量的中间产物所造成的损伤累积。

## 2.2 热休克效应信号通路

除了许多伤害性刺激外,几乎所有的氧应激活性中间产物实际上也都能激活热休克反应(图1)<sup>[10]</sup>。具体说,不仅内源性的氧化剂能够激活热休克基因的表达,脂质过氧化中间产物同样也能激活热休克基因的表达。该过程通过激活热休克因子1(heat shock factor-1, HSF1)来诱导多种热休克蛋白(heat shock proteins, Hsps)的表达。HSF1和 Nrf2一样,在一般的情况下,主要存在于细胞质,而且其活性也受 Hsp90、Hsp70和 Hsp40等 Hsp的束缚和抑制。有假说认为,在大量的蛋白质受到中间产物损伤后, Hsps被聚集到已损伤蛋白质的位置,从而释放出 HSF1,并促使其活化。这一系列的过程的结果就是使 HSF1能够迁移到核内,然后三聚化、高度磷酸化,进而激活 HSP基因的转录。由于 HSF1的激活需要二硫键的形成,因而 HSF1的调控过程也是氧化还原敏感型的。HSF1一旦被激活,三聚 HSF1就会结合到许多 HSP基因的启动子的反向重复序列 5'-nGAAnnTTCn上,导致一系列下游效应,如影响蛋白质折叠动态平衡和细胞死亡。

HSF1的分子伴侣在调控信号途径和细胞死亡途径中起着非常重要的作用,在这些分子伴侣中,以 HSP70研究得最为深入, HSP70不仅能促进蛋白质的重新折叠、清除错误折叠蛋白质和聚集蛋白质<sup>[11]</sup>,同时还能通过中断凋亡小体的形成或直接与 Apaf1结合而阻止细胞凋亡。另外, HSP70抑制细胞死亡的可能途径是阻断应激效应性有丝分裂活化激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号途径来实现。因此,应激细胞中, HSF1激活后所诱导的特异性 HSP70亚型能通过多种方式来负面调控细胞凋亡。

## 2.3 营养消耗与 ER 应激效应信号通路

几种转录因子在 ER 紧张和氨基酸被消耗后协同调控基因表达以改变与决定细胞命运。由于这些转录因子受 ER 中的 Hsp70的同源蛋白——葡萄糖调控蛋白78/免疫球蛋白结合蛋白(glucose regulated protein 78/immunoglobulin binding protein, Gp78/Bip)的调控(图1),因此,在 ER 中表达

和折叠的蛋白在被活性中间产物损伤后,可能会直接激活这些转录因子。此外,在活性中间产物的去毒化的过程中会消耗某些特定的氨基酸(如半胱氨酸),这对蛋白转录和折叠来说具有潜在的不利影响。因此,通过干扰 ER 的动态平衡而激活 Gp78/Bip的机制相当复杂,但总体说来, ER 通过以下至少3种不同的机制导致 ER 应激敏感型转录因子(如 ATF4, XBP1和 ATF6)的激活<sup>[12]</sup>。

转录因子 ATF6和 XBP1对应于不同的外源性 ER 应激因子(如衣霉素和毒胡萝卜素)而起作用,同时也受内源性活性中间物的影响。ATF6作为一种跨膜蛋白在合成后通常与 Bip/GRP78结合。但一旦 ER 的动态平衡性被打破, ATF6就会转移到高尔基体,并且在高尔基体蛋白酶 S1P和 S2P的作用下剪切形成成熟的功能性转录因子<sup>[13]</sup>; ATF6一旦剪切成功,就会结合到 ER 应激效应元件(ERSE)的靶基因,诱导一些促进正常蛋白折叠的基因的表达,这些基因表达的蛋白包括许多存在于 ER 的分子伴侣 Bip/Gp78和 Gp94,以及转录因子 XBP1。受 Bip/GRP78抑制的剪切因子 RE1在 ER 应激过程中释放出来后,就能激活 XBP1<sup>[14]</sup>。RE1的功能是促进 XBP1转录的正常进行,并让 XBP1翻译出转录激活子,进而通过与非折叠蛋白效应元件(unfolded protein response element, UPR)结合而促进 ER 动态平衡的恢复。因此, XBP1的功能类似于 ATF6,都是强烈地促进存在于 ER 的分子伴侣的表达。

ER 应激的另一个突出特征是蛋白翻译可暂时地被一些特殊的干扰所中止。这种现象通常是在一种或多种不同的激酶(如 PERK和 GCN2)的作用下发生,这些激酶通过诱导翻译起始因子 eIF2a的直接磷酸化而中止蛋白翻译。但是,尽管许多常规蛋白的合成被中止,但是 ATF4转录却被选择性地翻译。ATF4通过提高各种氨基酸的转运亚基(如 xCT, SLC3A2)和与氨基酸代谢和生物合成相关的基因(如天冬酰胺合成酶)的水平,从而恢复由于氨基酸消耗而带来的损失。此外, ATF4还控制数种能改变凋亡信号的 ER 应激效应基因(如 CHOP/Gadd153和 TRB3)的转录。在活性中间产物的作用下, ER 应激途径中的 ATF4子途径是最有可能被激活的途径,但是,该应激效应机制的许多特征目前仍未明了。

## 2.4 应激效应的 MAP激酶信号通路

应激效应的 MAP激酶 c-Jun氨基端激酶(c-

Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 能增强细胞凋亡信号 (图 1)<sup>[15]</sup>。在稳态条件下, 多种刺激因子 (如佛波酯和 TNF) 和磷酸化亮氨酸链式转录因子 (如 AP-1) 都能激活 JNK 和 p38 的亚型, 从而刺激许多不同的早期快反应基因的转录<sup>[16]</sup>。同样, 在多种有活性中间产物的作用下, JNK 和 p38 活性作用时间会延长, 从而导致细胞凋亡信号的加强 (图 1)。虽然在细胞死亡过程中, JNK 和 p38 是如何产生这些效应目前尚不清楚, 但据推测, JNK 亚型的磷酸化和潜在的 Bcl-2 和 Bcl-xL 的失活可能是其重要机制。此外, JNK 还可促进促细胞凋亡 Bcl-2 家族成员 (如 Bim 和 Bad) 的磷酸化和激活, 从而刺激线粒体的透化。尽管 JNK 调节细胞凋亡的确切机制仍不明了, 但已经有许多报道表明, 活性中间产物与 JNK 的激活并诱导细胞凋亡联系密切。因此, JNK 和 p38 增强细胞凋亡信号这一效应, 可能是 JNK 和 p38 首先通过磷酸化并活化其转录因子靶标, 然后直接导致线粒体透化或其它机制实现的。

近年来, 有关活性中间产物怎样激活 JNK 和 p38 的解释, 至少出现了 2 种不同假说。第 1 种是: 这些激酶直接被氧化损伤的产物修饰, 但支持该学说的报道只有 1 例, 那就是在某些实验条件下 HNE 直接与 JNK 反应而激活 JNK。而另一种假说是: 氧化损伤生成的多数亲电的氧化产物直接灭活 MAPK 磷酸酶 (MAPK phosphatases, MKPs)。MKPs 是双重特异性酶, 它们通过催化 JNK 和 p38 的苏氨酸 (Thr) 和酪氨酸 (Tyr) 残基的去磷酸化而灭活 JNK 和 p38; 同时, MKPs 像其它酪氨酸磷酸酶一样, 具有一个强酸性 ( $pK_a \sim 5.5$ ) 半胱氨酸催化残基, 它们对直接的氧化或其它修饰敏感。因此, MKPs 的灭活将延长应激效应激酶活性作用时间, 并且会潜在地增强它们对细胞凋亡的影响。

## 2.5 NF- $\kappa$ B 信号通路

转录因子 NF- $\kappa$ B 的活化对应于多种炎性细胞因子如佛波酯和钙流, 在以上刺激因子的处理下, 激酶级联通过 I $\kappa$ B 激酶 (I $\kappa$ B kinase, IKK) 会导致 NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B 的抑制剂的磷酸化 (图 1); 继而 I $\kappa$ B 发生降解, NF- $\kappa$ B 进入细胞核并在那里刺激抗凋亡早期应答基因的转录。NF- $\kappa$ B 能正调控一些抗凋亡基因, 如  $\Delta$ LAP、抗凋亡 Bcl-2 家族成员——Bfl-1 和 Bcl-X<sub>L</sub><sup>[17-18]</sup>。此外, NF- $\kappa$ B 还对一些阻止外源细胞凋亡通路激活的基因有诱导作用<sup>[17]</sup>, 而且, NF- $\kappa$ B 还能通过拮抗促细胞凋亡

的应激效应 MAPK 信号通路, 从而阻止细胞凋亡。

在活性中间产物的作用下, 诱导的 NF- $\kappa$ B 信号通路的刺激因子将被破坏。在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、HNE、丙烯醛及其它  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基类物质存在时, 多种炎性刺激因子对 NF- $\kappa$ B 的激活作用将大大地被抑制, 这一现象与 IKK 的关键半胱氨酸调节残基被直接修饰而导致激酶活性丧失非常相似。但目前还只有证实了上述分子导致的 NF- $\kappa$ B 信号通路的抑制的报道, 却没有的表明它们对 IKK 活性的影响报道<sup>[19-20]</sup>; 出现这种对立统一, 很可能是 IKK 活性测定方法造成的, 即在没有还原剂情况下, IKK 被修饰并失活, 然而, 在有二硫苏糖醇存在时, 这些修饰被逆转, 因此在这些条件下几乎观察不到对 IKK 活性的影响。尽管如此, 许多活性中间产物都可负面影响这条重要的细胞存活信号通路。

## 2.6 DNA 损伤应答信号通路

在损伤应答转录因子中, 几乎很少有转录因子像 p53 蛋白那样备受关注。p53 基因编码一种肿瘤抑制蛋白, 在许多癌症中, 它的活性会被破坏<sup>[21]</sup>。p53 作为细胞损伤应答的关键控制因子, 它的激活通常会致细胞周期抑制 (以修复损伤的 DNA) 和/或细胞凋亡。Mdm2 诱导的泛素化和蛋白酶体介导的降解通常都能抑制 p53 的作用。在 DNA 发生过度损伤后, p53 就会从 Mdm2 中释放出来, 经过磷酸化、乙酰化和其它翻译后修饰而转化成稳定形式, 再经过四聚化使其 DNA 序列捆绑在一起。p53 的多种生物功能主要是通过增加一些基因的转录实现, 如增加细胞周期负性调节基因 (如 cyclin-相关激酶抑制剂——p21/WAF1/Cip1, Cdc25 抑制剂以及 14-3-3) 的转录, 和增加促细胞凋亡信号通路的基因 (如 Bax, Noxa, Fas 和 Apaf-1) 的转录; 由于 p53 是所谓 DNA 损伤诱导的基因转录的关键调控因子, 而 DNA 损伤诱导的基因转录将导致细胞周期停滞和/或细胞凋亡, 因此, 可以认为 p53 间接地调控了 DNA 损伤诱导的细胞周期停滞和/或细胞凋亡。

p53 除了具有调控基因转录的作用外, 目前已有好些证据表明, p53 还能在细胞质或线粒体中通过内在通路诱导细胞凋亡。在没有新生基因表达时, p53 才能诱导细胞凋亡, 这表明转录激活只是 p53 促细胞凋亡效应的一部分<sup>[22]</sup>。细胞经过凋亡刺激物处理后, p53 就会累积在细胞质中, 然后在 Bax 及其它促细胞凋亡 Bcl-2 家族成员的协同作

用下,促进细胞色素 c 的释放。因此, p53 不仅能作为转录激活剂来促进细胞凋亡,而且也能通过非转录激活机制来行使其功能。

活性氧应激中间产物的作用与 p53 的作用不同,它们直接造成 DNA 的损伤和蛋白质的修饰。大多数活性中间产物能通过直接损伤 DNA 而潜在地引起 p53 的积累<sup>[23]</sup>,然而,它们启动的细胞毒性应答并不完全依赖 p53。因此有研究者认为, p53 诱导的细胞凋亡并不是氧应激中间产物诱导细胞凋亡的惟一通路。事实上, - 不饱和羰基类物质还能显著地抑制刺激物诱导的 p53 活化,这主要是因为, - 不饱和羰基类物质直接修饰了硫氧还蛋白 硫氧还蛋白还原酶系统中的某些酶。因此,尽管 p53 的大量积累和激活原本是诱导细胞凋亡所需的,但活性中间产物却仍具有限制 p53 诱导的细胞凋亡的作用。这也许正好解释了为何在某些条件下 p53 并非是 caspase 活化的必需因子。

### 3 展望

应激氧、应激氮和应激醛类活性中间产物之所以具有多效性,极有可能是因为它们在组织细胞内具有多重修饰靶标和位点,而且每种中间产物都有自己的独特的作用机制,以及它们的效应随所用细胞种类的不同而不同。因此,它们的生物效应本身非常复杂,这些效应的机制和控制绝非是某一种单一的蛋白发生修饰的结果;也许总体的蛋白质和 DNA 的修饰才最终决定了细胞应答的机制。目前,蛋白组学研究方法,正好能实现蛋白质修饰的总体分析,并能在相对较短的时间内获得大量信息;虽然最终的细胞反应也许是多重的大分子修饰造成的,但评价个体蛋白修饰引起的功能效应仍很重要。异位表达或 siRNA 干扰等技术的出现,使得改变某个蛋白的丰度和功能已经变得很容易。此外,通过制取定点突变蛋白,可很方便地直接探索这些修饰在细胞功能中的重要性。

未来数年,对其它毒性氧化产物的鉴定仍是需要加强的研究领域。通常,对于脂类衍生的毒性醛酮产物的研究主要集中在那些可在组织内移动扩散的小分子产物上。然而,在脂质过氧化反应中还有许多产物,它们的活性功能团仍然结合在磷脂残基上<sup>[24]</sup>,目前,有关这些分子与靶标的反应及其细胞毒性效应的研究才刚刚开始。例如,磷脂酰胆碱的不同氧化产物可以通过结合到细胞表面或核受体上而启动一些效应,如改变线粒体通透性,修饰胞内关键蛋白等<sup>[25-26]</sup>。鉴别和合成这些相对复杂的

自氧化产物是一种新的挑战,而且可能会决定着该领域研究的进展速度。

目前,对于氧化和不饱和羰基等活性中间产物引起的蛋白质和 DNA 修饰的机制和结果的了解仍非常有限。考虑到氧化应激和羰基应激与大量人类疾病相关,有关其活性中间产物的研究必将是一个多产的研究领域,并且蕴含着重大的医学价值和科学价值。

### 参考文献

- 1 Leist M, Jaattela M. Four deaths and a funeral: From caspases to alternative mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001; 2 (8): 589 - 598
- 2 Fridovich I. Superoxide anion radical ( $O_2^-$  radical anion), superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem*, 1997; 272 (30): 18515 - 18517
- 3 Stadman ER. Protein oxidation in aging and age - related diseases. *Ann NY Acad Sci*, 2001; 928: 22 - 38
- 4 Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4 - hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*, 1991; 11 (1): 81 - 128
- 5 Lee SH, Oe T, Blair A. Vitamin C - induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins. *Science*, 2001; 292 (5524): 2083 - 2086
- 6 Pryor WA, Stanley JP, Blair E. Autoxidation of polyunsaturated fatty acids: II. A suggested mechanism for the formation of TBA - reactive materials from prostaglandin - like endoperoxides. *Lipids*, 1976; 11: 370 - 379
- 7 Uchida K, Kanematsu M *et al*. Acrolein is a product of lipid peroxidation reaction. Formation of free acrolein and its conjugate with lysine residues in oxidized low - density lipoproteins. *J Biol Chem*, 1998; 273 (26): 16058 - 16066
- 8 Uchida K, Kanematsu M, Sakai K *et al*. Protein - bound acrolein: Potential markers for oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95 (9): 4882 - 4887
- 9 Dinkova - Kostova AT, Holtzclaw WD, Kensler TW. The role of Keap1 in cellular protective responses. *Chem Res Toxicol*, 2005; 18 (12): 1779 - 1791
- 10 Morimoto RI. Regulation of the heat shock transcriptional response: Cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators. *Genes Dev*, 1998; 12 (24): 3788 - 3796
- 11 Jolly C, Morimoto RI. Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92 (19): 1564 - 1572

- 12 Zhang K, Kaufman RJ. Signaling the unfolded protein response from the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*, 2004; 279: 25935 - 25938
- 13 Ye J, Rawson RB, Komuro R *et al*. ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. *Mol Cell*, 2000; 6 (6): 1355 - 1364
- 14 Bertolotti A, Zhang Y, Hendershot LM *et al*. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nat Cell Biol*, 2000; 2 (6): 326 - 332
- 15 Varfolomeev EE, Ashkenazi A. Tumor necrosis factor: an apoptosis JuNKie? *Cell*, 2004; 116 (4): 491 - 497
- 16 Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell*, 2000; 103: 239 - 252
- 17 Chen C, Edelstein LC, Gelinas C. The Rel/NF- $\kappa$ B family directly activates expression of the apoptosis inhibitor Bcl-2 (L). *Mol Cell Biol*, 2000; 20: 2687 - 2695
- 18 Zong WX, Edelstein LC, Chen C *et al*. The prosurvival Bcl-2 homologue Bfl-1/A1 is a direct transcriptional target of NF- $\kappa$ B that blocks TNFR-induced apoptosis. *Genes Dev*, 1999; 13: 382 - 387
- 19 Horton ND, Biswal SS, Corrigan LL *et al*. Acrolein causes inhibitor  $\kappa$ B-independent decreases in nuclear factor  $\kappa$ B activation in human lung adenocarcinoma (A549) cells. *J Biol Chem*, 1999; 274: 9200 - 9206
- 20 Page S, Fischer C, Baumgartner B *et al*. 4-Hydroxynonenal prevents NF- $\kappa$ B activation and tumor necrosis factor expression by inhibiting  $\kappa$ B phosphorylation and subsequent proteolysis. *J Biol Chem*, 1999; 274: 11611 - 11618
- 21 Stewart ZA, Pietenpol JA. p53 Signaling and cell cycle checkpoints. *Chem Res Toxicol*, 2001; 14: 243 - 263
- 22 Chipuk JE, Maurer U, Green DR *et al*. Pharmacologic activation of p53 elicits Bax-dependent apoptosis in the absence of transcription. *Cancer Cell*, 2003; 4 (5): 371 - 381
- 23 Martindale JL, Holbrook NJ. Cellular response to oxidative stress: Signaling for suicide and survival. *J Cell Physiol*, 2002; 192 (1): 1 - 15
- 24 Watson AD, Leitinger N, Navab M *et al*. Structural identification by mass spectrometry of oxidized phospholipids in minimally oxidized low-density lipoprotein that induce monocyte/endothelial interactions and evidence for their presence in vivo. *J Biol Chem*, 1999; 272 (21): 13597 - 13607
- 25 Yeh M, Gharavi NM, Cho J *et al*. Oxidized phospholipids increase interleukin 8 (IL-8) synthesis by activation of the c-src/signal transducers and activators of transcription (STAT) 3 pathway. *J Biol Chem*, 2004; 279 (29): 30175 - 30181
- 26 Davies SS, Pontsler AV, Marathe GK *et al*. Oxidized alkyl phospholipids are specific, high affinity peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands and agonists. *J Biol Chem*, 2002; 276 (19): 16015 - 16023

(2008-04-08 收稿)

## 硫化氢与心血管疾病研究进展<sup>\*</sup>

中国人民解放军总医院南楼综合外科

任青爱综述

谢晓华审校

**摘 要** 硫化氢是继内源性气体分子一氧化氮和一氧化碳被证实为信号分子后,发现的又一种新的气体信号分子,它广泛地参与了神经、心血管和消化等系统的生理功能调节。在心血管系统,硫化氢主要由胱硫醚裂解酶催化合成,参与了血管张力、心肌收缩力、肺动脉高压、动脉粥样硬化、血流动力学改变以及心肌损伤的调节,并与多种心血管疾病相关。

**关键词** 硫化氢; 心血管疾病; 气体信号分子

硫化氢 (hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S) 一直被认为是污染环境的毒性气体,是造成大气、水以及某些

职业病的主要有害物质之一。继内源性气体分子一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和一氧化碳 (carbon monoxide, CO) 被证实为气体信号分子之后,20世纪90年代中期,研究发现含硫氨基酸代谢产生

<sup>\*</sup> 十一五科技攻关课题 (06G117)