老化：p53功能降低

随着小鼠的老化，ATM（共济失调毛细管扩张变异型）蛋白水平下降导致 p53转录的降低，这一现象为老化与癌症之间的联系提供了一个可能的解释。

肿瘤发生率随年龄增长而升高被认为是由于随着时间推移细胞内突变的积累及老化组织中一些生物过程的逐渐衰减共同作用而导致的。Aronld Levine和他的同事想知道肿瘤抑制因子p53的功能是否会随着年龄增长而降低，进而促使突变频率和肿瘤发生率增加。

作者首先分别检测了青年和老年C57BL/6小鼠在回应γ辐射时各自p53的转录活性。结果在辐射后脾脏中的p53有一个高表达，p53在mRNA水平的六个靶基因Cdknla（编码 p21），Puma,Bax,Fas,Mdm2 和Ccng1（编码细胞周期G1期）在老年小鼠中的表达始终较低。在其他的组织也观察到了类似的结果，提示该现象并非脾脏特异性的，同时，在排除了p53诱导的转录在老年小鼠中本来就较慢的可能性之后，基因诱导作用下降在所有的时间点都出现过。伴随年龄增长的p53依赖性转录降低在另外两个近交系小鼠品系（DBA3 和BALB/c）中也同样被观察到，由此表明这一现象在小鼠中是普遍存在的。p53的一个主要功能是诱导细胞凋亡，而作者发现三个品系的老年小鼠在辐射后凋亡的脾脏细胞数目都有所下降。

有趣的是，雄性和雌性C57BL/6小鼠的p53依赖性转录下降和凋亡的起始时间是不同的，雌性发生于20月龄时，而雄性则直到28月龄时才发生。雄性C57BL/6小鼠比雌性要多存活2至3个月，提示p53功能降低与预期寿命的相关性比与实际年龄的相关性要更加显著。与这一假说相吻合的是，DBA2小鼠要比C57BL/6小鼠少存活2个月，而且DAB2小鼠p53的功能的下降出现在更早期。

在老化小鼠中p53活性是如何降低的呢？在三个品系的老年小鼠中p53蛋白水平都是比较低的，然而这并不是由于负调节蛋白MDM2，或者p53的泛素连接酶COP1/PIRH2的向上调节作用造成的。因此，作者检测了ATM激酶，该酶通过磷酸化修饰由辐射诱发的DNA双链断裂（DSBs）的ser18位点（ser15在人类）来稳定p53。总的mRNA和ATM蛋白水平在三个品系的老年小鼠中都是降低的，p53上ser18位点的磷酸化也同样是减少的。此外，似乎并没有发现所有信号通路的功能普遍性的降低，如胰岛素样生长因子1（IGF1）-Akt和哺乳动物的雷帕霉素（mTOR）靶通路依然保留着其功能。

除了辐射之外，p53同样被各种其他的应激信号所诱导，因此p53降低反应的普遍性又如何呢？从老年的C57BL/6小鼠中提取脾细胞，并体外培养（模仿体内实验结果），结果发现其对依托泊苷和阿霉素（类似辐射，诱发DNA双链断裂），放线菌素D（阻断核糖体的RNA合成），ALLN（ N-乙酰-L-亮氨酰-L-亮氨酰-L-已氨酸；抑制蛋白酶体介导的降解）和紫杉醇（破坏微管）均不敏感。

因此，在老年小鼠中产生的p53功能降低似乎是由于ATM水平的下降而引起的。在人体是否也有类似的功能降低反应的发生，又或随着年龄增长癌症发生率增加是否也是由此引起的还有待进一步证实。

参考文献

[1]Feng, Z. et al. Declining p53 function in the aging process: A possible mechanism for the increased tumor incidence in older populations. Proc. Natl Acad. Sci. USA 104, 16633–16638 （2007）

原文检索：http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200711/nrc2265.html

邴云云 编译