

科研综述

老化：Notch促进干细胞分化



Lamin A 蛋白的一种变体会激活Notch信号传导通路，促使间质干细胞过早发生分化。

Lamin蛋白位于核内，与染色质结构及基因表达调节有关。progerin是lamin A蛋白的一种变体，会导致早衰疾病——哈格二氏早衰综合症（Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome, HGPS）的发生。progerin蛋白的组成型表达会使细胞核功能发生缺陷，DNA损伤加剧，但其引起衰老加速的具体作用机制目前仍不甚清楚。研究人员Scaffidi和Misteli近期在《自然细胞生物学》（*Nature Cell Biology*）上报了他们的新发现：progerin通过上调Notch传导通路的信号，从而促使间质干细胞过早发生分化。

全基因组基因芯片分析显示，在永生性皮肤成纤维细胞中，progerin蛋白的表达与Notch通路蛋白的表达相关。而在HGPS病人的细胞株中，progerin蛋白和Notch通路的效应分子表达水平会大大升高，Notch蛋白的激活形式——Notch胞内结构域（Notch intracellular domain, NICD）蛋白的表达量则保持稳定。这一现象说明可能是NICD下游的蛋白介导了progerin激活Notch通路的效应。同样在HGPS病人的细胞株中，SKIP的表达也发生上调，该蛋白是Notch激活基因的辅激活因子。有趣的是，SKIP在HGPS病人的细胞株中不再与核纤层结合，说明progerin蛋白干扰了SKIP的正常定位，同时上调了SKIP信号传导。

骨骼和脂肪组织由间质干细胞分化而来，HGPS病人的这两种组织与正常人相比有极大的差别。progerin蛋白在人类间质干细胞中的表达不仅会使Notch通路的效应分子表达上调，

还会导致未分化细胞的分化标记（如胶原蛋白IV和骨桥蛋白等）表达失调。另外，当间质干细胞发生种系特异分化时，progerin蛋白的表达会增强成骨作用，并抑制间质干细胞分化为脂肪组织，这也是HGPS的特征性病征。如果正常的lamin A蛋白过表达，也会导致一种过渡表型的产生。与此相似，当NICD在间质干细胞中高表达时同样会诱导骨骼形成而抑制脂肪生成，这暗示着HGPS与Notch通路有着密切的关联。研究人员也确实证明了在人类间质干细胞中，可以通过药物对Notch通路进行抑制，从而减弱progerin过表达的不良效应。

本研究表明progerin蛋白的高表达会激活Notch通路，从而导致间质干细胞的异常分化，这可能是HGPS病人发生过早衰老的原因所在。在正常的细胞中，progerin蛋白也有低水平的表达，因此很有必要研究progerin蛋白是否也在正常组织的自我调节中发挥作用，从而促使终极分化和老化的发生。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/>

Sirius/编译

参考文献

1. Scaffidi, P. & Misteli, T. Lamin A-dependent misregulation of adult stem cells associated with accelerated ageing *Nature Cell Biology* 10, 452-459 (2008)