

衰老机理的学说

近几十年来,随着现代遗传学、分子生物学、细胞生物学和分子免疫学等边缘学科的飞速发展,人们对衰老的机理有了深层次的认识,在大量实验证据的基础上提出了许多新的学说。下面,就几个有代表性的并被广泛接受的学说作一简要介绍。

一、遗传程序学说

遗传程序学说(genetic program theory)认为每一种物种本身固有其遗传基因上的衰老程序。该程序何时启动、如何被基因组控制?对此曾提出如下几个假说。

(一)修饰基因假说

修饰基因假说(modifier genes theory)认为存在一种修饰基因,它在动物性成熟以前可以抑制对染色体的任何有害作用,而随着年龄的增长该基因的抑制作用就逐渐丧失。(二)密码子限制假说

密码子限制假说(codon restriction theory)认为在机体一定时期合成某一种成分的基因密码被抑制导致某一成分的减少以至缺失。

(三)重复利用基因枯竭假说

真核生物基因组有许多重复序列,这种高度重复并保守的序列预示其基因产物执行某种重要的生理功能。重复基因利用枯竭假说认为某一基因序列破坏或抑制时,则由重复序列中另一个相同基因序列来接替,当这种重复序列被耗竭时则该基因产物就缺失了。

(四)DNA 分子修复能力下降假说

DNA 分子具有很强的自我修复能力,这是保证个体稳定遗传并健康发育成长的必要条件。DNA 分子修复能力下降假说认为这个修复能力的下降是衰老的一个途径。

二、差错灾难学说

蛋白质合成过程中的 DNA 复制、转录都可能产生差错,它不同于变异。多掺入或少掺入一个核苷酸、或者以另一种核苷酸替代了该位点原有核苷酸。正常情况下这些差错可由修复机制(外切酶)来修复,但这种差错也可能发生在参与这种修复机制的酶类而使该修复机制修复能力降低或丧失,这种差错在体内的累积可导致衰老。

三、交联学说

交联学说(cross linkage theorr)认为体内甲醛、自由基(free radicals)等物质可以引起体内 DNA 分子双链间、蛋白胶原纤维间等大分子间的交联。DNA 双链的交联可在 DNA 解链时形成“Y”形结构,使转录不能顺利进行。胶原纤维间的交联可使纤维结缔组织在正常交联的基础上过度交联,从而使对小分子物质的通透性降低,可能与结缔组织变性有关,从而影响了结缔组织的张力及韧性。故这种交联可能引起各种不良后果而导致衰老,其与衰老的确切关系尚等进一步证实。有关自由基与衰老的关系目前仍在活跃研究中。

四、体细胞突变学说

突变与变异是两个截然不同的概念。变异一般是指物种在漫长的自然选择压力下,由于“适者生存”的原则而使自身遗传基因发生的某些有益于自身完善于生存环境而生存、发展的变化。突变则是指物种遗传基因在某些物理、化学、生物因素作用下,短期内发生的某些基因序列的变化。就人体而言,突变一般是对人体十分有害的。

突变可以分为 3 大类型:点突变(point mutation)、染色体突变(chromosomal mutation)和基因组突变(genomic mutation)。其中以点突变最为常见和重要,包括转换(transition)、颠换(transversion)、插入(insertion)和缺失(deletion)几种类型,前两种属于碱基置换(basesubstitution),后两种属于移码突变(frame shift mutation)。

体细胞突变学说(somatic mutation theory)认为突变引起的细胞形态变化及功能失调或丧失是人体衰老的重要原因。二倍体细胞中两条染色体上等位基因都被某些突变因素击中时,子代细胞会很快发生形成、功能的改变,甚至死亡。由此可见,二倍体细胞的衰老性改变取决于这种等位基因被击中的比率以及所造成缺陷的水平。

但是,随后有些学者以纯系品种和非纯系品种果蝇、二倍体和单倍体黄蜂所做的诱发突变对比研究以及以哺乳动物进行的染色体研究却在许多情况下不一定出现衰老性结果。所以,体细胞突变与衰老的确切关系尚有待进一步研究。

五脂褐素累积学说

脂褐素(lipofuscin)可能由溶酶体、线粒体等细胞器中的铜发生的脂质过氧化产生。所以,脂褐素与体内氧自由基生成有关。过度加剧的脂质过氧化反应产生过量的脂褐素,从而出现脂褐素沉着。脂褐素可在神经、肌肉等组织器官系统广泛沉着,关于这种沉着对细胞是否具有危害作用尚存在争议,但是,大多数学者认为这种沉着对机体是相当有害的,是机体衰老的原因之一。

六、内分泌功能减退学说

内分泌系统对机体的重要性显而易见。但随着年龄的增加,机体靶组织对某些激素或活性物质的反应性发生改变或明显降低(如受体表达的降低)。耐用内分泌系统合成功能以及分泌、调节功能等都发生某些衰老性改变,这些因素促使机体整

个内分泌系统功能的紊乱和减退,从而加速了机体衰老过程。其中,神经-内分泌系统的影响尤为突出。

衰老机理研究进展

一、自由基与衰老

人们在 40 多年前(1956)年就开始注意到自由基与机体衰老的关系了。但对其进行比较深入的研究则是近些年的事情。

机体内绝大多数分子是由氢原子(H)和其它基因(以 R 表示)组成的,常常可以发生 R 与 H 的解离,形成各带一个电子的“R·”与“H·”,称为自由基(free radicals)。生物体内常见的自由基有:氧离子自由基($\cdot O_2$)、羟自由基($\cdot OH$)、过氧化羟基自由基($\cdot OH_2$)、氢自由基(H·)、有机自由基(R·)、烷氧基自由基($RO\cdot$)、有机过氧自由基($ROO\cdot$)、脂质自由基($L\cdot$)、氧化脂质自由基($L-O\cdot$)以及过氧化脂质自由基($L-O-O\cdot$)等。自由基性质活泼,极不稳定,容易与其它物质反应生成新的自由基,因而往往都有连锁反应。自由

基的连锁反应一旦开始,所产生的新的自由基就进一步与基质发生反应,从而导致基质的大量消耗及多种自由基产物的生成。其中基中以 $\cdot O_2$ 和 $\cdot OH$ 等活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)最受人瞩目。

$\cdot O_2$ 和 $\cdot OH$ 是最活泼也最具危害性的自由基,它们可与其邻近的任何生物分子反应。研究表明,许多物种 $\cdot O_2$ 的产生速率与其衰老密切相关,那些 $\cdot OH$ 和 $\cdot O_2$ 产生速率低而 $\cdot OH$ 和 $\cdot O_2$ 清除机制完备的有机体存活时间明显较长(Poeggeler 等, 1993)。H₂O₂ 是极易产生 $\cdot OH$ 的物质,体外以紫外线(254nm)照射 H₂O₂ 立即可产生 $\cdot OH$,只是半衰期极短难以测定。利用二甲基吡啶氮氧化物(DMPO)可与 $\cdot OH$ 反应生成稳定 DMPO- $\cdot OH$ 加合物这一特性,可用顺磁共振和高效液相色谱分析共同测定 $\cdot OH$ 水平。

单线态氧($^1O_2$)也是很活泼的自由基,它由三线态氧($^3O_2$)被激发产生。 $^1O_2$ 极易氧化还原生成 $\cdot O_2$ 自由基发挥损害作用。 $^1O_2$ 本身也具有很大损害作用,光敏染料产生的 $^1O_2$ 可引起小脑颗粒细胞的线粒体损伤和DNA链断裂、肌酸激酶的活性抑制,导致神经细胞的能量代谢障碍和死亡。某些老年性的动物失调可能与此有关。

适量自由基对于抗局部感染等具有一定作用,但过量自由基则对于不饱和脂肪酸、蛋白质分子、核酸分子、细胞外可溶性成分以及细胞膜等具有十分有害的破坏性作用。机体内从一开始就时刻在产生着自由基。但同时又具有有效的自由基清除系统,维持体内自由基的正常水平,但是,随着年龄的增长,这种平衡会发生改变。

最近的研究表明,体内自由基的产生与脑神经递质有关。兴奋性神经递质如谷氨酸的释放可以打开N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体伴随的钙离子通道,引起 Ca^{2+} 内流,若体

内谷氨酸浓度过高, Ca^{2+} 过度内流,则会触发 $\cdot OH$ 和 $\cdot O_2$ 的过量产生,引起神经损伤甚至死亡(Peruche等,1993)。

大量试验资料已经证明,各种感染,炎症以及其它细胞因子如干扰素(IFN)等都可使体内肿瘤坏死因子(TNF)水平增高,而过量的TNF又使大量的吞噬细胞活化而加强吞噬作用,这可使吞噬细胞过量发生呼吸爆发(burst)而释放过量自由基,使组织局部及血浆自由基水平过量提高而对机体产生大量自由基而使关节腔内润滑液中具有润滑作用的粘多糖发生氧化降解而失去润滑作用,这是风湿性关节炎发生的重要机制之一。又如过量自由基在血液中的堆积可使细胞严重受损,严重影响细胞变形能力(erythrocyte deformability)使其变硬,加之其表面变粗糙使粘性增加,所以在通过毛细血管时易于被堵形成微栓塞(micro-plugs)(侯颖春等,1994;1995)。这可能是某些老年性心、脑血管疾病的重要发病机制之一。

体内产生的自由基极易侵害细胞脂中的不饱和脂肪酸,形成脂质自由基,引起脂质过氧化反应。细胞膜中由磷脂酰基链和胆固醇组成的区域在细胞中极性最小,溶解有高浓度的氧,这更有利于脂质过氧化反应的进行。脂质过氧化反应对生物膜

内类脂结构破坏性极大,反应中产生的自由基可以不加区别地与细胞中其它物质如蛋白质和核酸作用,造成酶、染色体 DNA 分子功能或结构的破坏。过氧化脂质反应的产物丙二醛(MDA)又可通过蛋白质一级氨基基团反应与蛋白质交联,造成细胞功能的破坏以至死亡。衰老相关疾病的发生及药物、毒物引起的机体损伤与此机制密切相关。基于这个原理,利用外源性毒物如百草枯、H₂O₂、Kainate、细菌脂多糖等造成自由基损伤的动物模型,利用这些模型可进行一系列自由基与衰老、疾病以及抗自由基药物方面的研究。

自由基对蛋白质的不利影响是其对人体危害的最重要方面,这可从两个方面去理解:首先是自由基直接对蛋白质的氧化破坏和引起的交联变性,这是衰老形成的主要原因之一。对蛋白质直接破坏的后果主要有:(1)可使酶蛋白失活成为另一种催化错误反应的酶;(2)出现某些具有异质性的蛋白质,从而引起自身免疫反应的靶子;(3)自由基可使结缔组织结构蛋白发生广泛交联,使其理化性质发生改变,导致血液和组织间的交换减少,使其中的器官组织加速衰老退化。同时这些变性结缔组织原有的功能也部分甚至全部丧失了。自由基对蛋白质不利影响的第二个方面是对核酸的氧化和交联,使 DNA 发生断裂、突变以及对热的稳定性发生改变等,从而严重影响了蛋白质遗传信息的正常转录、翻译过程,使蛋白质表达量降低甚至消失,或者产生突变蛋白质。这种影响反映在酶蛋白和激素、免疫活性物质等重要蛋白质时其影响范围就更大,后果就更严重。而蛋白质合成减少是老年性记忆力减退、智力障碍以及肌肉萎缩等表现的重要原因之一。总之自由基对蛋白质的影响涉及面很广,后果严重而复杂,乃是自由基与衰老联系的重要纽带。

随年龄的增长,人体内自由基水平呈增长趋势,同时自由基清除机制却呈退化趋势,结果造成体内自由基大量积聚。所以自由基对机体健康的危害作用渐趋严重,引发了机体多种生理功能的障碍,促进了多种老年疾病(如动脉粥样硬化、心脑血管疾病、脑神经细胞变性、糖尿病以及肿瘤等)的发生、发展,导致机体的衰老,直至死亡。

在整个衰老过程中, 自由基引起大量的细胞衰老、死亡, 近年来已有大量资料表明这些细胞的衰老、死亡许多属于自由基引发的细胞凋亡(apoptosis)。

二、细胞凋亡与衰老

死亡是生命过程中的一个组成部分, 机体死亡归根结底是细胞的死亡, 而细胞的死亡有两种不同的方式, 即坏死(necrosis)和凋亡。细胞凋亡即程序化细胞死亡(programed cell edath, PCD), 它有别于细胞坏死, 因为细胞凋亡是一种重要的生理学现象, 它是一个主动的、有控的、在调节机体细胞群数量上起和有丝分裂互补作用的过程。细胞的衰老性死亡就是细胞凋亡。不容置疑, 细胞凋亡与衰老密切相关, 它就是机体衰老过程中具体到细胞水平的体现。问题是衰老过程中细胞凋亡是如何被启动和调控的?这才是亟待探讨的课题。

许多研究资料已经表明, 体内过量自由基特别是 ROS 的堆积与细胞凋亡率的上升具有密切关系, 这可能是自由基之所以与衰老的老年退行性疾病关系十分密切的主要机理。自由基特别是 ROS 主要多产于那些具有重要功能、高度活动并有高耗氧量的组织细胞, 如脑细胞、神经细胞、心肌细胞以及具有内分泌功能的腺体细胞等, 结果可使这些细胞局部的自由基水平远高于其它组织细胞局部, 使前文已述及的那些自由基对机体的有害作用机理特别是对核酸的蛋白质的损伤机理高度启动, 结果使这些组织细胞凋亡率增高。ROS 之所以在这些组织细胞局部堆积与 ROS 的下列产生机理有关: (1) 这些组织高度活跃的需氧代谢使其线粒体呼吸链消耗氧的产物量很高; (2) 过氧化物酶体产生大量过氧化氢产物; (3) 激活的吞噬细胞“呼吸爆发”(burst)产生大量 ROS; (4) 细胞色素 P450 酶的诱导。

抗氧化剂的缺乏使 ROS 等自由基的水平更高, 导致细胞内 DNA、蛋白质、脂膜等的损伤, 诱导细胞凋亡。许多实验发现多种细胞系暴露于低剂量 H₂O₂ (10-100 μmol/L) 时可发生细胞凋亡, 有人以低于 10 μmol/L 的 H₂O₂ 处理胸腺细胞 10 分钟即发生胸腺细胞的普遍凋亡, 并随 H₂O₂ 剂量的增加其凋亡率也明显增加。

自由基也是许多生物活性物质如细胞因子 TNF、IFN、GM-CSF (粒细胞、巨噬细胞克隆刺激因子) 以及 IL (白细胞介素) 等作用过程中引起细胞凋亡的介导体。

但是, 过量自由基引起细胞凋亡的分子机理的诸多环节仍需研究。

除自由基外, 各种其它病理性刺激都可激发细胞凋亡的启动, 如辐射、有害物质、DNA 突变以及内环境的许多变化等等。但这些因素启动细胞凋亡的具体分子机制尚有待进一步研究。

细胞凋亡时最突出的特征是细胞 DNA 的有控裂解, 这种裂解是一种钙镁依赖性核酸内切酶被激活后对细胞 DNA 在核小体与核小体之间的不断地切断, 结果产生若干大小不等的寡核苷酸片段, 电泳时形成所谓的“梯形电泳谱带群”。有许多研究资料显示这种有控裂解程序的启动与“细胞凋亡相关基因”有关。

毫无疑问, 凋亡信号是通过一系列细胞信号传导系统而被细胞接受的, 它与细胞增殖信号交错形成复杂的网络, 最终结局还需调节系统的调节。许多研究结果已经表明, 原癌基因 c-myc 和 c-fos 的表达对于细胞凋亡的启动可能是必需的。有研究结果显示, c-myc 的高表达可同时刺激细胞分裂和凋亡, 但向何种趋势发展尚取决于是否存在其它关键性生长刺激物, 如果存在, c-myc 即发挥原癌基因的作用而使细胞加速繁殖, 反之, 则启动细胞凋亡程序。作为调控系统的一员, 细胞中也存在抑制凋亡的原癌基因如 bcl-2, 它只抑制细胞凋亡但不象 c-myc 和 c-fos 那样可以刺激细胞增殖。研究发现 bcl-2 多位于细胞内氧自由基产生较多的位置如线粒体、内质网和核膜等, 这与细胞的抗氧化自我保护不无关系。已经发现 bcl-2 抑制细胞凋亡可以是由于它编码的 26Kda 蛋白, 该蛋白可以强有力的抑制辐射、激素、细胞因子以及抗体等对细胞凋亡的启动作用, 这表明其可能阻止多种凋亡途径中的某个共同

环节。P53 是研究相关多的一个肿瘤抑制基因, 对 P53 的诱导表达可以提高细胞凋亡率 (如肿瘤细胞凋亡率)。总之, 以上基因在凋亡控制作用中起不同作用, 其对机体利弊因场所和作用对象不同而异, 但就正常体细胞的凋亡来讲, 它们和衰老与抗衰老紧密地联系在一起, 这些联系的许多机制还需进一步研究。

三、线粒体 DNA 突变与衰老及退行性疾病

人类线粒体 DNA (mtDNA) 全长 16569bp, 为一闭合环状双链(轻链和重链, 都有编码功能)超螺旋 DNA, 存在于线粒体基质中。人体不同类型细胞含线粒体数不同, 有的含数百个甚至上千个, 有的则不含线粒体如成熟红细胞。每个线粒体中有 2-10 个 mtDNA 分子, mtDNA 基因组含有编码两种 rRNA (12S 和 16S)、22 种 tRNA 及细胞氧化磷酸化有关的 13 条多肽链(细胞色素 B 和 C、氧化酶 I、II、III 亚单位、ATP3 亚单位 6 和 8 两部分以及呼吸链 NADH 脱氢酶的 7 个亚单位即 ND1-ND6 以及 ND4L) 的原因。

MtDNA 的内共生来源、胞体定位以及多拷贝等特点使其具有独特的遗传学特性;半自主自制、母系遗传、数量遗传性状(即异质体和阈值效应)。异质体是指在一个细胞内同时存在正常的与突变的两种 mtDNA;阈值效应则指只有突变型 mtDNA 数目达到一定限度地, 才足以引起器官或组织的功能异常, 这一限度即为阈值。

与核 DNA (nDNA) 相比, mtDNA 的特殊性有: (1) mtDNA 裸露无组蛋白保护且缺乏有效的修复系统, 因此其突变率远高于 nDNA (约为其 $10^4 \sim 10^6$ 倍) 并且在细胞内不断积累; (2) mtDNA 具有极其经济的基因排列, 既无内含子又有部分区域基因重复使用, 因

此任何突变都可能成为造成重要功能缺陷的病理性突变, 但由于其异质性, 突变型和正常型 mtDNA 拷贝数比值需达到一定阈值时才导致出现异常临床症状、体征。

近年来, mtDNA 突变相关疾病不断地发现, 但突变类型大致可分为碱基替换突变和重组突变两种。如果从突变的细胞系来看又可分为生殖细胞系突变和体细胞系突变。

1. 生殖细胞系突变

mtDNA 主要为母系遗传, 所以, 这里的生殖细胞系突变主要指女性生殖细胞系突变, 任何可能发生的 mtDNA 突变均可涉及人类女性生殖细胞系, 其中以碱基替换突变最为常见。

生殖细胞内 mtDNA 发生突变后出现下述过程: 当生殖细胞内 mtDNA 发生突变时, 可造成细胞内突变型与野生型 mtDNA 同时存在(即异质体), 随后, 突变型与野生型 mtDNA 通过减数分裂和有丝分裂随机分布到子代细胞中, 结果细胞中突变型与野生型 mtDNA 的比例发生随机增减(称为遗传漂变), 最后, 再分裂的子代细胞有朝着全部为突变型或全部为野生型 mtDNA(即同质体)的方向发展的趋势, 这一过程称为“复制分离”。

随着复制分离和遗传漂变的发生, 一些 mtDNA 中“中性突变”(对机体无害也无益、选择作用不明显的突变)可以建立起同质体而以一定频率保留于人群中, 形成 mtDNA 某些区段的多态性。与之相反, 重度有害突变因复制分离造成的同质体个体发病早, 极易随自然选择而消除, 很少成活下去, 所以多数重度有害突变无法建立起同质体, 其发病者多为新出现的异质体表型, 介于上述二者之间的为轻度有害突变, 它对繁殖后代影响不很严重, 可在人群中建立起低频度多态性, 但这些个体因具有氧化磷酸化(OSPHOS)能力的缺陷而过早发生退行性疾病。

近年来研究已经发现某些疾病与 mtDNA 碱基替换突变有关。如 Lerbe 氏遗传性视神经病(Lerbe' s hereditary optic neuropathy)是 mtDNA 第 11778 位 G 转为 A 而使 NADH 脱氢酶第四亚单位 ND4 的第 340 位精氨酸残基被组氨酸残基取代, 还有多个位点的突变对本病的发生起作用。又如线粒体脑肌病(mitochondrial myopathy, encephalopathy)伴高乳酸血症(lactic acidosis)和卒中样发作(stroke-like episodes)患者和成年型糖尿病伴耳聋患者, 其 mtDNA 发生 tRNA Leu 基因第 3242 位 A→G 替换突变。

2. 体细胞系突变

体细胞系 mtDNA 突变与氧自由基损伤关系密切。呼吸链反应(呼吸爆发)是产生氧自由基的重要来源,线粒体正是这一过程的重要场所,而且 mtDNA 缺乏修复能力,所以, mtDNA 很易被自由基损伤并不断积累。年龄相关的体细胞 mtDNA 突变的积累与随增龄而出现的 OXPHOS 能力下降密切相关。

体细胞系 mtDNA 突变即可能是碱基替换突变也可能是重组突变,重组突变又以片段缺失最为多见,缺失片段的长度及占总 mtDNA 的量决定了其产生影响的大小。近年来发现的 mtDNA 缺失类型已有十几种,不同的缺失类型有不同的组织特异性,其中骨骼肌、脑、心肌等是发生缺失较多的组织。有资料表明,mtDNA 缺失突变引起的疾病常常是散发的,无家族史的,发病率随年龄而增加,这从反面说明了 mtDNA 缺失突变多为体细胞突变。

体细胞系 mtDNA 突变与生殖细胞系 mtDNA 突变所产生的生理效应相加,如被遗传的有缺陷的 mtDNA 越少,则引起发病所需体细胞 mtDNA 的损伤就越多,由此引起有关的器官衰竭所要求的 mtDNA 损伤积累需要的时间也越长;反之亦然。也就是说,年龄相关的

mtDNA 突变的积累所致的分裂后组织的 OXPHOS 功能的渐进性丧失会增加遗传缺陷所造成的 OXPHOS 缺陷,这可能是造成某些线粒体疾病晚发病及渐进性加重的原因之一。

(二)mtDNA 突变与衰老及与年龄相关的退行性疾病的关系

体细胞系 mtDNA 突变的积累与人类组织器官(脑、心肌、骨骼肌、皮肤、肝、卵母细胞及精子等)衰老、机体衰老及许多老年性退行性疾病密切相关,Wallace 等发现,40 多岁的正常人的心脏及脑有 5kb、7.4kb 片段缺失,缺失频率随增龄而增加。许多资料证明, mtDNA 突变随增龄而积累,机体寿命与基础代谢率呈反比而与氧自由基清除率呈正比。这均说明随增龄而 OXPHOS 功能的下降可能是 mtDNA 氧化损伤积累的结果。

1. MtDNA 突变与老年心血管疾病

在心血管疾病方面,已经发现扩张性心肌病和肥厚性心肌病均存在 mtDNA 片段缺失和点突变,有的甚至可见多个片段缺失,缺失常位于 ATPase6 和 D 环区的 7.4kb 片段缺失。研究提示 mtDNA 突变与衰老、心肌缺血、老年心衰及“老年心脏”等老年性心脏疾病的发生有关,主要是 mtDNA 片段的缺失。衰老心肌中 mtDNA 片段缺失和 OXPHOS 中酶活性下降可能导致自由基介导的脂类过氧化反应加速,这可能是形成动脉粥样硬化斑块的原因之一。

2. MtDNA 突变与老年中枢神经系统的退行性改变及疾病

中枢神经系统的退行性改变及疾病是老年人的常见疾病。研究资料提示 Parkinson 病 (PD)、Alzheimer 病 (AD) 和 Huntington 病 (HD) 是中枢神经系统与 OXPHOS 缺陷关系最为密切的几种退行性疾病,均有不同程度的 mtDNA 突变。

PD 是一组以运动失调为主的临床综合症,其黑质纹状体内多巴胺神经元变性是主要病理特征。研究发现 PD 患者脑细胞呼吸链复合物 I 活性下降,黑质尤为明显,其复合物 I 的 mtDNA 编码亚单位减少。患者 mtDNA 有 5.0kb 片段缺失,发生率约为对照组的 10 倍,而且,不论患者的脑组织还是肌组织其线粒体均存在异质体,这提示当缺失型 mtDNA 数量超过一定阈值时才会发病。

AD 是一类以渐进性痴呆和脑皮质萎缩为主要特征的老年性疾病。许多研究曾集中于 β -淀粉样前体蛋白的基因突变与 β -淀粉样前体蛋白成份的异常,但这类病例只占患者的很少一部分。目前的研究表明 mtDNA 突变和 OXPHOS 缺陷可能是该病的一个重要原因。Parker 等(1992)发现 6 例 AD 患者中 5 例存在复合物 IV 的 OXPHOS 缺陷。也有研究发现 AD 患者脑新皮质匀浆中存在 OXPHOS 偶联缺陷并有 mtDNA 点突变及缺失突变,因此,AD 的发展在某种程度上与 mtDNA 突变及 OXPHOS 缺陷有关,其中包括神经小体的退行性变。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/736222232040010111>