

长寿的遗传机制研究进展

胡才友

(广西壮族自治区江滨医院神经内一科,南宁市 530021)



作者简介:胡才友,男,1968年2月出生,广西临桂县人,副主任医师,神经内一科副主任,现任广西康复医学会常务理事、中国老年保健医学研究会基础医学分会常委。从事神经内科临床工作十余年,曾到中山大学附属第一医院进修学习,有丰富的神经内科临床工作及科研经验,先后在国内外发表论文20余篇。目前承担广西科技厅攻关课题1项,参与多项卫生部及自治区科研课题研究,获自治区科技进步三等奖1项。

【关键词】 长寿;遗传;老年病学

【中图分类号】 R 339.3⁺6 【文献标识码】 C 【文章编号】 0253-4304(2007)01-0017-03

生物体的衰老和长寿是受遗传和环境因子相互作用决定的,环境因素的影响是随机的,而对环境作出反应的能力是遗传因素决定的。与衰老有关的基因,或是参与细胞的生存和损伤修补,或是参与对老年性疾病的患病易感性。一般认为生物体的代谢能力、抗逆境能力和抗氧化能力等与生物体的衰老和寿命有关。近年来研究发现,基因控制着衰老过程,如线虫至少有6个和增加寿命有关的基因,其中某些基因突变后可明显延长寿命达6倍,表明生物体内有与寿命延长相关的单个基因,无脊椎动物基因突变不仅可延长寿命,而且可增强对环境刺激的抵抗,如紫外线和氧自由基。因此,单从遗传的角度考虑,“长寿”是由多基因决定的,理论上免疫、能量代谢、脂代谢等相关的基因与寿命是有关的。下面简要介绍其研究进展。

1 长寿遗传的流行病学研究

目前国内外还没有系统的大规模的有关长寿遗传的流行病学研究资料,但长寿具有显著的遗传特征早已为人们所关注。早期的长寿单基因家族性研究(pearl & pearl,1934)报告了长寿群体具有明显的祖先长寿表型,这项先导研究发现了一组九十多岁的人与他们的祖先长寿基因密切相关。1974年Abbott作了随访研究,检验九十多岁人的后代的生存曲线,绘制了长寿子代的生存曲线,证明长寿父母有更长寿的子女。但是这种影响并不一致,父亲遗传到女儿的影响是最弱的,母亲遗传到儿子的影响是最强的。同卵双生子比异卵双生子的死亡年龄更接近(分别为3年和6年)。目前国内外也已有研究证实长寿具有家族

遗传性,如来自西德方面的研究发现,63%的长寿老人有家族长寿背景。1996年Herskind等用一个详尽的基于人群的家系数据库来研究爱尔兰的95岁人的多代人之间的关系,发现那些活到95岁的人的第一代亲属可能活到95岁的人数几乎是对照组的2倍。2002年Perls等分析了美国的444个百岁家庭包括百岁老人的2092个亲属的家谱,并与由美国社会保障部提供的1900人相比,百岁老人的亲属活到100岁的可能性是他们的17倍,而男性亲属至少是8倍。近年来我们对广西巴马和都安地区245个长寿家系的长寿调查表明:长寿人群有明显的家族聚集性,有民族、姓氏和村寨地域的限制性分布等特点;巴马、都安长寿老人多数生活在5~20人的大家庭之中,3~4代同堂者占87%,百岁老人几乎都生活在多代同堂的家庭中,这些长寿者中有亲属长寿关系者占67%以上,长寿者其父母寿命>70岁者分别为41%和37%,他们绝大多数人的寿命超过了前辈的寿命,而且这些长寿者的同胞也长寿,其中有30%的兄弟姐妹的寿命超过70岁以上。以上研究可见长寿者有明显的家族遗传倾向,说明长寿可经父母传递给子女。但其长寿传递的方式和特征如何,仍需在不同种族和地域人群中进行大规模的有关长寿遗传的流行病学研究。

2 人类白细胞抗原系统与长寿

人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)系统是启动免疫反应的关键基因组,分为Class I、II、III三组基因群,总称为组织相容性复合体(MHC)。目前MHC的基因座位已发现多达200个

以上,其中 95% 以上都有多态性,但最重要的是 HAL-A、C、B、DR、DQ 座位,它们的等位基因多达 600 多个,这些基因对于免疫反应的控制主要是通过控制机体对抗原分子的识别而实现的。其途径是抗原进入细胞(吞噬作用),被切割成肽(9 肽 + - 对 HLA Class I 分子和 25 肽 + - 对 HLA Class II 分子)。这些肽分子和 HLA 分子的槽沟处结合,然后递呈给 T 细胞(T8 或 T4 细胞)。T 细胞识别受激后分泌各种淋巴因子,在它们的作用下,T 细胞发生两方面的反应:一方面 T 杀伤细胞直接攻击受感染的细胞,另一方面转化成 B 淋巴细胞而分泌抗体,发动了体液免疫。在这些过程中,由各种 HLA 型别所决定的 HLA 分子多态性所起的关键作用,是由于 HLA 分子的型别不同决定了被它结合的抗原肽的结构是不同的。在免疫发动的最初阶段就出现了个体差异,而这种差异是由 HLA 分子决定的,这就形成了每个人对疾病抵抗的不同的物质基础。由于 HLA 的这种特殊性,因此 HLA 是目前被认为和人类寿命有明确关系的影响衰老的基因,亦是某些疾病敏感和防御的基因。但具体何种 HLA 基因位点有利于长寿,目前的研究尚存在混乱与矛盾。Takata 检测了日本南部著名的长寿岛(Okiwawa 岛)上生活的 82 名百岁老人及 20 名长寿老人的 HLA 的抗原基因频率,对照组为 159 名同一地区的健康成年人,结果在 Okiwawa 岛的日本人不携带 HLA-DRw9 基因者其寿命达百年的机会比携带 HLA-DRw9 基因者高 4.5 倍。相反,HLA-DR1 在百岁老人和长寿老人基因频率分别为 6% 和 10%,而对照组 < 0.63%。Rea 等对爱尔兰北部 > 90 岁的 117 位老人、对照组 150 人进行比较,发现 HAL-A、B、C 和 DR 位点的基因频率在两组人群中无显著差异,但 A₁B₈C_wDR₃ 基因连锁在 > 90 岁老人组的男性显著高于对照组。在高加索人中,该基因亦具有高活性,因此有人推测 A₁B₈C_wDR₃ 基因型可能通过免疫机制影响寿命。Lagacy 检测了莱顿市的 64 名荷兰老人(> 85 岁),发现 HLA-B40 基因频率低于居住在同一地区的年轻对照组(20 ~ 35 岁),而 HLA-DR5 则明显升高,这种现象女性更为明显。国内广西东兰县 150 名 90 岁以上壮族长寿老人(90 ~ 105 岁)和 143 名当地健康成年人比较显示,长寿组等位基因 HLA DQA1 0102 的频率明显高于对照组;长寿组 HLA DQA1 0101 及 HLA DQB1 0301 的频率明显低于对照组,考虑带有 HLA DQA1 0102 等位基因的个体可能有利于长寿,而 HL ADQA1 0101 和 DQB1 0301 则可能是长寿的不利因子。上海的研究显示 A9 型与长

寿高度相关,还有数篇报告 HLA-B40 与长寿有关。也有报告 HLA 杂合子在寿命方面有优势,但另有报告 HLA 与寿命无关。这些报告不一致性的原因,一方面是由于人类寿命由多种因素决定,在众多因素中不仅存在着环境因素之间的相互作用,尚存在环境与基因、基因与基因间的相互作用,导致了研究结果的复杂性。另一方面,HLA 存在种族及性别差异,故其与长寿间的关系可能也存在上述差异。因此在不同种族和人群中研究 HLA 与长寿的关系仍显得非常必要。

3 载脂蛋白 E (ApoE) 的基因多态性与长寿

ApoE 是身体脂代谢中重要的载体,有多种重要的生理功能。ApoE 作为 ApoE 受体(乳糜微粒残基受体)与低密度脂蛋白(LDL)受体的配基,能高亲和性地与这两种受体结合;又是脂蛋白代谢辅酶因子,由此介导含 ApoE 脂蛋白的细胞内吞与降解,调节脂代谢,在脂质代谢中起重要作用。ApoE 基因位于 19 号染色体上,并与 ApoC-I、ApoC-II 共同形成基因簇,在功能上发挥作用。该基因包括 4 个外显子和 3 个内含子。ApoE 基因经过点突变成为复等位基因,故在人群中常表现为遗传多态性,从血浆中分离出 6 种异构体,其中三种较为常见,为 E2、E3、E4,编码 E2、E3、E4 异构体的等位基因分别是 ϵ_2 、 ϵ_3 、 ϵ_4 。ApoE 各等位基因频率分布有种族差异,中国人的 ϵ_2 、 ϵ_4 均较低,各约为 10% ~ 20%,而 ϵ_3 较高约为 70%。ApoE 的遗传多态性对于长寿、心血管疾病和神经变性疾病有很大的影响,尤其与 AD 密切相关,如 E2、E4 等位基因分别与高甘油三脂、高胆固醇血症有关;纯合子 ApoE2/2 与 III 型高脂蛋白血症有关;E4 携带者冠心病发生率增加,还是老年性痴呆的一个相关基因。ApoE 基因多态性在普通老年人群已显示与上述多种老化性疾病人群的明显差异,如山东健康老龄人群中,ApoE、E3、E3/3 为最常见基因型,而 E2/2 最少见,而有痴呆症状的老年人群中 ApoE4、E4/4 基因频率明显增高。长寿人群中 ApoE 基因多态性分布有其特点,如 ϵ_4 在法国百岁老人中为 5.8%,而对照组为 11.2%; ϵ_2 为 12.8%,对照中为 6.8%, ϵ_2 和 ϵ_4 在两组之间相差几乎为 2 倍。我们的课题组对广西巴马地区长寿老人研究发现 ApoE 基因型频率中以 $\epsilon_3/3$ 最高,其次是 $\epsilon_2/3$ 和 $\epsilon_3/4$,而 $\epsilon_2/4$ 和 $\epsilon_4/4$ 频率最少,长寿组与当地自然人群对照相比较呈显著性阳性关联的为 ApoE ϵ_2/ϵ_2 和 ϵ_3/ϵ_3 基因型,这两种基因型携带者在长寿人群中占 85% 以上,因此考虑巴马地区长寿相关基因为 ApoE ϵ_2/ϵ_2 、 ϵ_3/ϵ_3 基

因型,其中 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 纯合子是最主要的长寿关联基因。而国内玛依拉·吾甫尔等对新疆维吾尔族长寿老人 APOE 基因和血管紧张素转换酶(ACE)基因插入/缺失(DI/D)多态性与长寿的关系研究显示:百岁老人组 APOE $\epsilon 3/4$ 基因型及 $\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3$ 等位基因频率显著低于对照组, $\epsilon 2/3$ 基因型及 $\epsilon 2$ 等位基因频率则显著高于对照组。表明百岁老人与 APOE $\epsilon 2$ 等位基因呈正关联,与 $\epsilon 4$ 等位基因呈负关联, $\epsilon 4$ 携带者的平均寿命低于其它等位基因携带者。百岁老人组 ACED/D 基因型频率和 D 型等位基因频率明显高于老年组与对照组,与 90 岁组比较无差异,表明 APOE 和 ACE 基因插入/缺失(DI/D)多态性在与维吾尔族个体寿命密切相关。由于长寿是由多基因决定,ApoE 基因无法解释所有的长寿现象,除 ApoE 基因之外是否还有其他关联基因还有待进一步深入研究。

4 线粒体基因(mtDNA)与长寿

大量研究表明,衰老的发展过程与线粒体功能异常有密切关系。线粒体为细胞的氧化中心和能源供应站。Anderson 等在 1981 年首次测定了人类 mtDNA 全长核苷酸序列(剑桥序列),直到 1988 年 Wallace 等才首次发现 mtDNA 的病理性突变引起的疾病。人类 mtDNA 是细胞核外唯一存在的遗传物质,是由 16 569 个碱基对组成的双链环状分子,可以编码自身的 rRNA、tRNA 以及部分蛋白质合成过程。mtDNA 全长为 165kb 左右,无内含子,双链编码,全部转录。mtDNA 分为编码区和非编码区,个体之间存在着大量的序列差异,其差异主要存在于线粒体非编码区的控制区(D-loop),又称高变区。此区大约 1 122bp,含有终止结合序列,H 链起点,且保守序列节段 I、II、III,L 链启动子和 H 链启动子等序列,控制着 mtDNA 的复制和转录。此区多态性较高,含有三个高变区,即高变区(HVR)I、II 和 III。由于 mtDNA 所处环境特殊,且处在活性氧和其他自由基包围之中,缺乏组蛋白保护,很容易发生突变。迄今发现在线粒体基因组上累积的多态性位点接近 1 000 个,平均十几个碱基就有一个多态性。特别是非编码的 D 环区,且多态性位点多达 400 余个。同时由于 mtDNA 具有进化速率快、重组率低、群体内变异大、分子结构简单、基本序列完全清楚及严格的母系遗传等特点,这使 mtDNA 在疾病发生、生物进化、种族迁移和亲缘关系的鉴定方面具备了相当大的研究和应用价值。目前在群体遗传学、群体进化、人类生态学等方面被认为是很好的分子遗传学标记。由于线粒体涉及机体糖、脂、蛋白质代谢的三大过程,其编码的蛋白直接影响人类生命活动。目前研究表明,

长寿具有较高的遗传度,其遗传特征可能存有母系遗传。近年来随着线粒体功能与人类寿命关系研究,人们注意到 mtDNA 突变与长寿有关。在衰老过程中,线粒体生物学发生变化,线粒体产生自由基和自由基对线粒体的损伤对衰老的发展起到促进作用;线粒体基因突变和线粒体对细胞死亡进程的调控与衰老的进程有密切关系。近年来,随着长寿研究的深入,有关长寿与线粒体基因相关的研究日益增多。2002 年 Bonafe 等报告,在印度百岁老人中,PON1 基因的 Q192R 的多态性与长寿有关。1998 年 Tanaku 报告了由于线粒体 DNA5718 位 C 到 A 的颠换,引起了 NADH 脱氢酶第二亚单位基因由 leu 到 met 的置换。这一突变在日本百岁老人中明显高于一般人群;另外在日本百岁老人中除 MtDNA5178A 外,Mt8414T 和 Mt3010A 位的颠换也明显高于一般人群。2004 年 Benedictis 等报告在意大利百岁老人中 mtDNA J 单倍型频率明显高于年轻对照组,这一单倍型在芬兰百岁老人也与长寿有关。

5 未来的长寿遗传研究策略

目前国内外长寿者遗传背景的研究主要有以下策略:通过生物信息学方法,预先挑选出最可能的长寿基因,作为候选基因进行 Case-control 研究,然后假设这一基因可能影响衰老进程或假定长寿的遗传背景中缺乏老年相关疾病的易感基因多态性,如长寿者的 ApoE 基因多态性、血管紧张素转换酶基因多态性研究。这类研究的缺点是猜到那些已知和未知影响衰老的重要基因正确性的概率很低,以至于大多数研究报告为阴性结果。选用连锁分析可能显著改善关联研究的效率,有更大的可能识别到包括营养与延长寿命相关的多态性位点区域。加快新方法和新技术应用如基因组扫描(genescan)技术的应用将有助于提高研究速度和效率,这是致力于寻找疾病相关新基因的一种有效手段。目前把此技术应用于长寿相关基因的研究,国外仅有 2003 年 Puca 等对长寿老人进行基因组扫描确定长寿相关基因位点的一项研究报告,他们的研究发现第 4 号染色体 D4S1572 至 D4S406 区域存在高度连锁,对此峰周围精细作图,发现 D4S1564 处为最大 MLS 值(3.65)。而在对 1 000 例对照组的扫描中,只有 44 例 MLS 值大于 3.65,目前在国内亦仅有我们对巴马长寿老人进行的相关研究,我们的研究结果与 Puca 的研究高度吻合,是否此 STR 位点 D4S1564 是与长寿相关的常见多态性位点之一仍有待进一步研究。但这一研究结果足以使我们对长寿遗传学研究的前景充满信心。

(收稿日期:2006-10-20 修回日期:2006-12-06)