

本文引用: 张瑜, 涂均楚, 李玉洁, 等. 动脉粥样硬化危险因素衰老、肥胖、生物钟紊乱与核糖体新生的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(11): 921-928. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.11.001.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-11-0921-08

· 专家论坛 ·

动脉粥样硬化危险因素衰老、肥胖、生物钟紊乱与核糖体新生的研究进展

张瑜, 涂均楚, 李玉洁, 吴伟亮, 韩青芳, 焦丽娟, 王燕丽, 李杨欣

(苏州大学苏州医学院心血管病研究所 苏州大学附属第一医院心脏大血管外科, 江苏省苏州市 215123)

[专家简介] 李杨欣, 教授, 博士研究生导师。中国科技部干细胞重点专项/政府间重点专项评审专家/科技创新领军人才/战略性科技创新合作评审专家、中国卫计委精准医学重点专项评审专家、中国教育部青年长江和长江特聘教授评审专家、国家自然科学基金评审专家。获江苏省“双创人才”、江苏省“双创团队”领军、江苏省“特聘医学专家”、江苏省“六大人才高峰”创新团队领军、苏州市高层次“紧缺人才”称号, 当选“科学中国人”、中国药理学会表观遗传药理学专业委员会副主任委员、中国病理生理学会心血管专业委员会委员、ISHR 中国转化医学工作委员会委员, 美国心脏学会(AHA) 科研基金评审委员、《中华细胞与干细胞杂志》编辑委员会委员、*Non-coding RNA Investigation (NCRI)* 杂志编辑委员会委员、学术桥评审专家库成员等学术职务, *Nature Communications*、*Signal Transduction and Targeted Therapy*、*Cardiovascular Genetics*、*Biomaterials*、*ATVB* 等二十余种国际杂志的审稿人。主要从事干细胞、外泌体、ncRNA、炎性小体、核糖体在心血管疾病的发病、诊断和治疗方面的研究。在 *Lancet*、*J Clin Invest* 等期刊发表 SCI 论文 92 篇, 其中第一作者或通信作者文章 68 篇。近几年, 以第一作者或通信作者在心血管领域著名杂志 *Circulation* (目前 IF:37.8) 发表评论 8 篇, 在 *Nat Rev Cardiol* (目前 IF:49.6) 上发表文章 2 篇, *STTT* (目前 IF:39.3) 上发表文章 3 篇。参与编撰专著 5 部。获授权专利 3 项。主持国家自然科学基金面上项目和重点培育项目、国家自然科学基金国际合作项目、江苏省重点科技研发项目、江苏省“双创团队”临床转化项目、江苏省“六大人才高峰”创新项目等项目。获江苏省科学技术一等奖(排名第二)、中华医学会科学技术一等奖(排名第三)、江苏医学科技二等奖等(排名第三)。



[摘要] 动脉粥样硬化是心脑血管疾病的主要原因, 可能由吸烟、高血压、衰老、肥胖、生物钟紊乱等多因素导致。核糖体作为蛋白质合成的分子机器, 维持细胞内蛋白质稳态。文章聚焦于衰老、肥胖和生物钟紊乱对动脉粥样硬化的影响, 以及与核糖体新生的关系, 为动脉粥样硬化的机制研究和防治提供理论支持。

[关键词] 动脉粥样硬化; 核糖体新生; 衰老; 肥胖; 生物钟紊乱

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

Research progress of atherosclerosis risk factors like aging, obesity, circadian clock disorders and ribosome biogenesis

ZHANG Yu, TU Junchu, LI Yujie, WU Weiliang, HAN Qingfang, JIAO Lijuan, WANG Yanli, LI Yangxin

(Institute for Cardiovascular Science, Suzhou Medical College of Soochow University & Department of Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123, China)

[ABSTRACT] Atherosclerosis is the leading cause of cardiovascular and cerebrovascular diseases caused by smoking, hypertension, aging, obesity, circadian clock disorders, and other factors. As a molecular machine for protein synthesis,

[收稿日期] 2023-07-18

[修回日期] 2023-09-14

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82370264 和 81870194); 国家自然科学基金重大研究计划项目(91849122); 江苏省“六大人才高峰”创新团队项目(BU24600117); 中国博士后基金(2021M702394); 江苏省卓越博士后项目; 放射医学与辐射防护国家重点实验室资助项目(GZK12023023)

[作者简介] 张瑜, 硕士, 实验师, 研究方向为心血管病及其治疗研究, E-mail: zhangyu199005@126.com。通信作者李杨欣, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管病及其治疗研究, E-mail: yangxinli88@aliyun.com。

ribosomes maintain protein homeostasis in cells. This review focuses on the impact of aging, obesity, and circadian clock disorders on the development of atherosclerosis and the relationship with ribosome biogenesis and provides the theoretical basis for both basic research and clinical intervention of atherosclerosis.

[KEY WORDS] atherosclerosis; ribosome biogenesis; aging; obesity; circadian clock disorder

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是全球头号杀手,是心血管疾病和脑卒中的主要原因,给个人健康和社会发展带来很大的危害。从组织病理学看,As是发生在大中动脉,以脂质、炎症细胞、平滑肌细胞和坏死细胞碎片等在血管内膜下方积累形成粥样斑块,造成动脉狭窄的一种慢性炎症性疾病^[1]。因此,如何有效抑制As的发生发展,成为亟待解决的问题。

As的发病病程长、病理特征多,发生的原因和分子机制尚不完全清楚。目前,流行病学调查已明确导致As的诸多危险因素,包括吸烟、高血压、衰老、肥胖、生物钟紊乱等,这些因素都参与了As的发病机制^[2]。同时,这些危险因素本身也相互紧密联系,相互影响,起到协同作用。另外,从微观角度分析,蛋白质的合成和代谢障碍与疾病的发生发展密切相关,而核糖体是蛋白质合成的重要细胞器,核糖体新生更是核糖体行使功能的基础。所以,研究核糖体新生与As的关系很有必要。通过查阅文献发现,直接研究核糖体新生与As的报道很少。在此,我们将分别探讨生物钟紊乱、肥胖、衰老这三个危险因素对As的影响,以及与核糖体新生的关系,从而间接了解核糖体新生与As的关系,希望为预防和治疗As提供思路。

1 主要危险因素与As的关系

据流行病学调查发现,As的危险因素有很多,本文主要对生物钟紊乱、肥胖、衰老与As的关系进行阐述。

1.1 生物钟紊乱与As

生物钟是每个生物体内在的一种生物节奏,协调生物过程以适应日常环境的变化。生物钟的组成包括核心(下丘脑视交叉上核)和外周组织(包括免疫细胞、脂肪组织、肾脏、肝脏以及血管系统)中的基因和分子网络。最近研究表明,生物钟与心血管疾病之间有很强的相关性^[3]。鉴于以往有关生物钟与As的综述,本文简略从生理机制和分子层面对此进行综述。

生物钟紊乱是导致As和心血管疾病的关键因素,主要表现在以下几方面。首先,生物钟可调节

许多参与止血的重要分子,包括负责纤溶活性、血小板活化和凝血的分子,而生物钟紊乱则会打破这种凝血和溶栓之间的平衡,易造成血栓^[4]。其次,生物钟可以调节内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达,进而调节一氧化氮(nitric oxide, NO)产生,从而抑制血小板聚集并调节血管通畅,若生物钟紊乱则会造成内皮功能障碍^[5]。最后,生物钟能调节单核细胞和巨噬细胞的功能,而这两类细胞是炎症反应和As形成的关键参与者^[6]。因此,以上诸多方面与生物钟密切相关,且可能导致As的进展。

从分子层面看,时钟蛋白和芳香烃受体核转位蛋白样1异二聚体复合物(circadian locomotor output cycles kaput/brain and muscle ARNT-like 1, Clock/Bmal1)是生物钟昼夜节律的重要组成部分,且研究发现其与机体糖脂代谢、炎症反应和内皮细胞功能密切相关。Pan等^[7]发现全身或肝脏特异性敲除Bmal1,会诱导载脂蛋白E基因敲除(apolipoprotein E knockout, ApoE^{-/-})和低密度脂蛋白受体基因敲除(low density lipoprotein receptor knockout, LDLR^{-/-})小鼠高脂血症和As的发展,而过表达Bmal1则会减缓高脂血症和As的发展。机制研究表明,Bmal1敲除降低了含Src同源2结构域蛋白酪氨酸磷酸酶(Src homology-2 containing protein tyrosine phosphatase, SHP2)和GATA结合蛋白4(GATA binding protein 4, GATA4)的表达,进而增加了微粒体甘油三酯转移蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)的表达和脂蛋白的产生,减少了三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员5和8(ATP binding cassette family G protein 5 and protein 8, ABCG5/ABCG8)的表达和胆固醇的外排。相似地,Clock基因突变的小鼠每天的进食节律失调,食欲旺盛、肥胖,并且发展为高瘦素血症、高脂血症、脂肪肝变性、高血糖和低胰岛素血症。因此,Bmal1和Clock对于机体维持糖代谢平衡起着不可估量的作用。此外,Bmal1的敲除会诱导炎症信号通路核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)的上调^[8],Clock基因敲除小鼠体内白细胞介素17(interleukin-17, IL-17)和NF-κB活化水平较高^[9],即生物钟基因Clock/Bmal1可通过调节炎症反应来影响As的形成和

进展。

1.2 肥胖与 As

随着社会经济条件的改善、人民物质生活水平的提高,肥胖的发生率也越来越高,成为公共健康的一大威胁。过度的脂肪组织沉积与 As 斑块的形成密切相关,成为 As 发生发展的独立危险因素^[10]。鉴于以往有关肥胖与 As 的综述^[11],本文主要从肥胖产生的因子和脂代谢等方面进行综述。

首先,As 是一个慢性炎症病变,而脂肪组织可分泌较多与炎症反应有关的因子,包括 IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP)、脂联素和瘦素等^[12]。其中,IL-6 和 TNF- α 属于细胞因子,在肥胖患者脂肪组织中大量表达^[13];VEGF 对内皮细胞的增殖、迁移和血管形成有促进作用,在肥胖患者体内分泌水平升高,As 斑块部位的 VEGF 也进一步增多,促进炎症反应^[14]。CRP 是机体炎症反应主要的急性期蛋白,同时 CRP 也是肥胖发生的重要生物学标志之一,能加速 As 等进程^[15]。脂联素和瘦素是脂肪细胞分泌的激素蛋白^[16],肥胖患者脂联素表达增加,而瘦素表达量降低,均可加速 As 发展。

其次,肥胖会造成脂代谢紊乱,表现为甘油三酯 (triglyceride, TG)、ApoB、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 增高,以及载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 降低,造成胆固醇在动脉壁沉积和动脉粥样硬化斑块形成。另外,肥胖也会造成脂质在心外膜、血管周围、肝脏等非脂肪组织过量堆积,并有报道称 As 斑块好发于脂肪组织丰富的区域^[17]。

另外,近年研究表明,脂肪细胞分泌的胞外囊泡会损伤内皮细胞功能,诱导 M1 型巨噬细胞表型转变和促炎细胞因子的分泌,加剧 As 的发展^[18];而脂肪组织来源于干细胞 (adipose tissue derived stem cell, ADSC) 分泌的外泌体则会刺激 M2 型巨噬细胞的转变,抵抗炎症反应,对 As 有保护作用^[19]。

1.3 衰老与 As

衰老是指机体随着年龄的增长而发生的组织结构、生理功能和心理行为上的退行性病变的过程,一般分为复制性衰老和应激诱导的早衰。衰老过程中细胞发生表型改变,导致细胞分裂停止、细胞周期阻滞,同时衰老细胞表达的异常蛋白及分泌

物会诱发炎症反应或氧化应激,造成 As 等慢性疾病^[20]。鉴于以往有关衰老与 As 的综述,本文主要从血管、激素和脂质代谢方面对此进行综述。

衰老影响 As 的发展,主要表现在以下几方面。首先,血管的老化会影响 As。在结构上会发生动脉管腔扩张、血管内膜和中膜增厚钙化、毛细血管数量减少等^[21]。在功能上,NO 释放减少和内皮细胞缩血管因子 (endothelium derived contracting factor, EDCF) 生成增加致血管内皮细胞功能障碍^[22];血管平滑肌衰老可形成一种与衰老相关的分泌表型 (senescence associated secretory phenotype, SASP),且衰老血管中血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 从血管中膜迁徙至内膜下,沉积于细胞外基质中,包绕吞噬脂质巨噬细胞及其他炎症细胞,形成纤维斑块^[23];炎性介质白三烯等慢性上调^[24],均进一步加剧 As 的进展。其次,激素水平的变化会影响 As。如,甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 水平会随着年龄的增加而升高,大动脉僵硬度也随之增加,可作为冠状动脉钙化程度的一种参考指标^[25];雌激素和睾酮水平的降低也会增加 As 的发生^[26]。再次,脂质代谢紊乱也会影响 As。研究显示,衰老可导致血浆内 LDLC 升高,这是导致 As 发生的主要危险因素^[27]。另外,衰老导致的慢性氧化应激状态也会损伤血管内皮,增加对脂质的通透性,吸引巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞^[28],将低密度脂蛋白氧化为氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),促进活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 产生,并刺激 VSMC 的增殖和迁移^[29],引起 As 病变进展 (表 1)。

2 核糖体新生

核糖体是蛋白质合成的重要细胞器,被称为蛋白质合成的“工厂”,因此对于细胞的存活、生长和增殖也是必不可少的。真核生物的核糖体由 60 S 大亚基和 40 S 小亚基这两个亚基组装结合成具有翻译活性的 80 S 核糖体^[30]。其中,大小亚基又均由核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA) 和核糖体蛋白 (ribosomal protein, RP) 构成。小亚基包含 18 S rRNA 和 33 种 RP,负责识别并结合 mRNA;而大亚基包含 5 S rRNA、5.8 S rRNA、28 S rRNA 和 47 种 RP,负责催化肽键的形成和质量控制。

新核糖体合成的过程被定义为核糖体生物合成 (ribosome biogenesis, Ribo-bio),也被称为核糖体新生,是一个复杂的过程,需要许多因素的协同作用

表 1. 生物钟紊乱、肥胖和衰老对 As 的影响

Table 1. Effects of circadian clock disorder, obesity and aging on atherosclerosis

危险因素	对 As 的影响	参考文献
生物钟紊乱	打破凝血和溶血平衡,造成血栓	[4]
	调节 eNOS,造成内皮功能障碍	[5]
	调节单核细胞和巨噬细胞的功能,造成炎症反应	[6]
	生物钟基因 Clock/Bmal1 敲除会造成高脂血症、炎症反应、As	[7-9]
肥胖	脂肪组织分泌较多炎症因子,VEGF、CRP、脂联素增加,瘦素减少,造成炎症反应,加速 As	[13-16]
	脂代谢紊乱,胆固醇沉积	[31]
	脂肪细胞来源的胞外囊泡诱导炎症,促进 As	[18]
	ADSC 分泌外泌体,抑制炎症,改善 As	[19]
衰老	血管老化导致动脉管腔扩张、血管内膜和中膜增厚钙化、毛细血管数量减少、NO 释放减少和 EDCF 生成增加致血管内皮细胞功能障碍、衰老血管中 VSMC 形成纤维斑块、炎性介质白三烯等慢性上调	[22-24]
	激素如 PTH 水平升高、雌激素和睾酮水平的降低会加剧 As	[25-26]
	脂代谢紊乱导致血浆内 LDLC 升高	[27]
	慢性氧化应激状态也会损伤血管内皮,进而引起 As	[29]

和细胞的巨大能量投入(图 1)。核糖体新生始于核仁,包括:核糖体 RNA 的合成和加工、核糖体蛋白的组装、运输到细胞质和核糖体亚基的结合^[32]。具体如下:核仁组织区(nucleolar organizing regions, NOR)含有核糖体 DNA(ribosomal DNA, rDNA)基因,由 RNA 聚合酶 I(RNA polymerase I, Pol I)转录成 47 S pre-rRNA,并在核仁中进一步修饰。初始转录物的成熟是通过共转录启动的,主要的加工步骤包括内切和外切核酸切割、假尿昔化和 2'-O-甲基化,这些步骤导致出现三种 rRNA:18 S、5.8 S 和 28 S rRNA。虽然 18 S rRNA 整合到小核糖体亚基中,但 5.8 S 和 28 S rRNA 以及 5 S rRNA 是大核糖体亚基的成员。其中,编码 5 S rRNA 的基因在细胞核中被 RNA 聚合酶 III(RNA polymerase III, Pol III)转录。核糖体的蛋白质组分是 80 个 RP,在细胞核中被 RNA 聚合酶 II(RNA polymerase II, Pol II)转

录,并在细胞质中被翻译。然而,5 S rRNA 和 RP 都需要进入核仁,以便整合到核糖体中^[33]。在核糖体成熟后期,形成的亚基首先进入细胞核,然后转运到细胞质,在那里核糖体可以完全组装并承担其蛋白质翻译功能。

核糖体新生消耗了细胞的大部分能量。与其他生物过程相比,它需要合成细胞中最丰富的 RNA 和蛋白质种类。许多研究已经证明,几乎破坏核糖体新生的任何步骤都可能导致细胞周期停滞,细胞功能紊乱,最终诱发各种疾病^[34]。Jia 等^[35]发现,增殖阻断 1 基因(block of proliferation 1, BOP1)是一个进化上保守的基因,也是核糖体新生的关键调节因子。BOP1 敲低激发核仁应激,随后激活肿瘤蛋白 p53 依赖性应激反应途径,并抑制新生蛋白质合成,随后抑制 VSMC 的增殖和迁移,因此核糖体新生与 As 密切相关。从已报道的文章看,直接探究其关系的研究相对较少,所以我们将核糖体新生与 As 因子的关系入手,间接阐述其相关性。

3 核糖体新生与 As 危险因素的关系

3.1 核糖体新生与生物钟紊乱

基因表达的昼夜节律已被证明会影响核糖体的新生。在小鼠肝脏中,虽然总核糖体 mRNA 水平保持不变,但夜间多聚核糖体 mRNA 数量比早晨高^[36]。Dapergola 等^[37]发现,在小鼠和果蝇中,生物钟影响核糖体新生相关因子的翻译和蛋白质合成。生物钟的破坏导致神经干细胞生长和增殖的缺陷,而干扰细胞生长和增殖伴随着核仁大小减小,表明 rRNA 的产生和核糖体的新生受损。

关于生物钟影响核糖体新生的机制研究有很多。有研究称,基因 Bmal1 也会直接调控 RP 的表达,以及 rRNA 的转录,继而影响蛋白质的翻译。有研究表明,Bmal1 几乎参与核糖体新生的每一个过程,比如 Bmal1 会调控 RNA Pol II 基因的表达,进而影响核糖体新生的起始步骤^[38];Bmal1 也会与核仁蛋白 58(nucleolar protein 58, NOP58)结合,进一步调控小核仁 RNA(small nucleolar RNA, snoRNA) Snord118,这是 5.8 S rRNA 和 28 S rRNA 成熟所需的 snoRNA,从而影响 pre-rRNA 中间产物的切割,即影响 rRNA 成熟的步骤^[36]。此外,snoRNA 是在核糖体新生中起保守作用的短的非编码 RNA,在真核生物和古生菌中均有发现^[39]。Aitken 等^[40]利用一种新的计算方法,发现调节昼夜节律的 snoRNA 与哺乳动物细胞中的 18 S 和 28 S rRNA 修饰、核糖体新

生密切相关。Jouffe 等^[36]研究表明,生物钟通过调节 mRNA 翻译发挥其功能,即通过控制翻译起始因子的转录以及参与其调节的信号通路的时钟依赖性节律激活,来影响参与核糖体新生的 mRNA 的时

间翻译。此外,昼夜节律振荡器直接调节核糖体蛋白质 mRNA 和 rRNA 的转录。因此,生物钟在协调核糖体新生的转录和翻译步骤中发挥着重要作用。

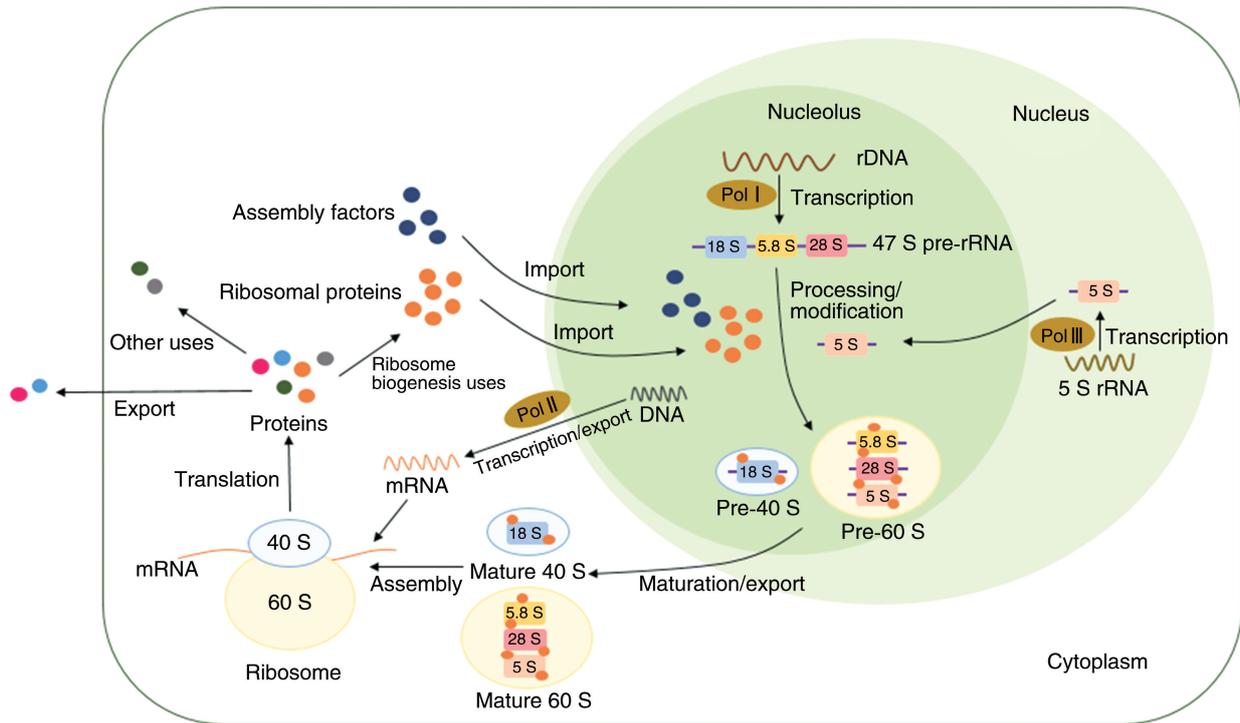


图 1. 核糖体新生过程

核糖体新生主要步骤:核仁区的 rDNA 基因,由 RNA 聚合酶 I (Pol I) 转录成 47 S pre-rRNA,切割产生三种 rRNA:18 S,5.8 S 和 28 S rRNA。5 S rRNA 由 Pol III 转录而来。核糖体蛋白(RP)由 DNA 经 Pol II 转录、翻译而来。5 S rRNA 和 RP 都需要进入核仁,以便整合到核糖体中。各 rRNA 经进一步加工和修饰,以及 RP 及其他组装因子的加入,形成 pre-40 S 小亚基和 pre-60 S 大亚基,随后加工形成成熟的大小亚基并转运出细胞核。其中,18 S rRNA 整合到 40 S 中,5.8 S,28 S 和 5 S rRNA 整合到 60 S 中。

在细胞质中 40 S 和 60 S 组装成成熟的核糖体,并能将 mRNA 翻译成蛋白质。合成的蛋白质一部分作为 RP 参与新一轮的核糖体新生,一部分在细胞内,一部分则被运送到细胞外参与其他生理过程。

Figure 1. Process of ribosome biogenesis

3.2 核糖体新生与肥胖

脂滴是一种重要的细胞器,与其他细胞器相互作用,调节细胞的脂类代谢和能量平衡。当细胞器功能改变时,不仅会引起细胞器应激反应,而且导致能量代谢变化,也与肥胖、糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病息息相关。在真核细胞中,细胞核核仁的主要功能是核糖体生物发生。当核糖体生物发生过程受到干扰或者破坏,细胞进入一种状态,称之为核仁应激(nucleolar stress),也被称为核糖体应激(ribosomal stress)^[41]。为探究核仁应激是否会影响脂代谢,Wu 等^[42]利用模式生物秀丽隐杆线虫作为研究对象,发现参与核糖体核糖核酸前处理加工的 rrp-8 基因(rRNA processing 8)突变后,核糖体合成受到明显的抑制,脂滴显著增大、脂肪过度积累。

进一步研究发现,利用抗霉素 D 抑制核糖体 DNA 转录,或是其他参与核糖体核糖核酸加工处理的基因突变体线虫,都出现脂滴增大和脂肪过多积累,表明核仁应激会导致脂肪积累。探究机制发现,核仁应激通过核糖体蛋白,上调位于细胞核中的叉头蛋白的表达,激活脂肪合成基因的表达,促进脂肪合成和积累。

在人类中,核糖体新生的功能障碍引起的疾病通常称为核糖体病。普拉德-威利综合征(prader-willi syndrome,PWS)是其中一种复杂的疾病,包括肥胖、身材矮小和其他临床综合征^[43]。PWS 患者失去了 HBII-85 盒 C/D 小核仁 RNA 簇,其催化 rRNA 的 2'-O-核糖甲基化,参与 pre-rRNA 折叠,并且对于 pre-rRNA 加工也是必不可少的。这意味着

肥胖与核糖体新生障碍不无关系。

3.3 核糖体新生与衰老

衰老是机体内复杂且不可逆的生物学过程。核糖体新生失调与衰老之间有直接的联系,但报道结果各异。有报道称,老年组织中核糖体新生下调,RP 和 rRNA 的表达相对于年轻组织逐渐下降^[44]。反之,核糖体新生的下调又会促进细胞衰老^[32]。有人认为这种核糖体新生的减少可能是老年组织延长寿命的补偿机制。而另有一些研究表明,刺激核糖体产生的核糖体新成分或营养传感途径的下调可以增加包括秀丽隐杆线虫、黑腹果蝇、酵母、小鼠和人类在内的多种生物体的寿命^[45]。因此,核糖体新生增强,会加速衰老。有研究表明,早衰患者的成纤维细胞中,核仁的大小和 rRNA 的量增加,并且能观察到单个大核仁^[46]。由于蛋白质翻译速率与核糖体新生速率呈正比,有人认为蛋白质合成的上调和蛋白质抑制的破坏是核糖体新生促进衰老的机制。另外,p53 的稳定表达可以降低小鼠和人类的寿命,因此在核糖体病中通常观察到上调的 p53 也可能有助于加速这些患者的衰老。但 Lessard 等^[47]发现,由各种刺激引起的细胞衰老导致核糖体新生减少,rRNA 前体和核糖体蛋白质积累,这与几种核糖体新生因子的表达降低有关。在不存在 p53 的情况下,细胞可以通过涉及多个周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin dependent kinase inhibitor,CKI)家族成员的途径诱导细胞衰老。核糖体蛋白 RPS14 的过度表达会抑制 Rb 的磷酸化,诱导细胞周期停滞和衰老。

衰老常引发癌症等疾病。有研究称,核糖体新生的上调是促进肿瘤发生的关键步骤。相反,减少核糖体新生的药物被认为是非常有前途的抗癌治疗药物^[48]。此外,尽管核糖体生物发生的上调传统上与衰老和癌症有关,但是这个过程的下调也可以促进肿瘤发生,因为核糖体病患者倾向于发展某些癌症类型^[49]。在生命不同发育阶段,核糖体新生的上调和下调都可能加速衰老过程。许多研究表明,核糖体新生的整体减少可以延长寿命,但它必须发生在发育后阶段。当它在生命早期下调,则会加速衰老、减少寿命。

除了探究核糖体新生的影响,最近 Stein 等^[50]以秀丽隐杆线虫和酿酒酵母为模型,发现了衰老的秘密:衰老可以改变翻译动力学,即通过引起核糖体占位,导致核糖体碰撞增加,从而形成双核糖体、三核糖体。核糖体碰撞对于细胞而言是有害的,细胞会在此时启动核糖体相关质量控制机制

(ribosome-associated quality control, RQC)来聚集新生肽链,从而加剧蛋白质稳态失衡过程。随着细胞蛋白平衡的下降,蛋白质错误折叠,继而引发疾病(表2)。

表 2. 核糖体新生与生物钟紊乱、肥胖、衰老的关系
Table 2. Relationship between ribosome biogenesis and circadian clock disorder, obesity and aging

危险因素	与核糖体新生的关系	参考文献
生物钟紊乱	生物钟紊乱导致核仁减小、rRNA 的产生和 Ribo-bio 受损	[37]
	生物钟基因 Bmal1 调控 RNA Pol II 基因的表达,生物钟紊乱调控 snoRNA 从而影响 rRNA 修饰和成熟	[36,38,40]
	生物钟紊乱影响核糖体蛋白质 mRNA 和 rRNA 的转录	[36]
肥胖	Ribo-bio 受抑制,上调叉头蛋白的表达,激活脂肪合成基因的表达,导致脂滴增大和脂肪过多积累	[42]
	PWS 患者因失去小核仁 RNA 簇,影响 pre-rRNA 的加工和 Ribo-bio,造成肥胖等症状	[43]
衰老	衰老促进 Ribo-bio 下调,继而再促进衰老	[32,44]
	Ribo-bio 功能障碍,p53 上调,加速衰老。无 p53 时,RPS14 的过度表达会抑制 Rb 的磷酸化,诱导细胞周期停滞和衰老	[47]
	Ribo-bio 上调,核仁增大,rRNA 量增多,加速衰老,促进癌症发生	[46,48]

4 小结

As 是引起心脑血管疾病的主要原因,通常由环境和遗传等多因素导致。本文主要讨论生物钟紊乱、肥胖和衰老这三个因素对 As 发生发展的影响及相关机制。核糖体新生是蛋白质合成的关键步骤,需要许多因素的协同作用和巨大的能量投入。目前,核糖体新生在 As 发生发展中的作用暂无报道,但干扰核糖体新生会导致细胞周期停滞、衰老、凋亡,引起生物体肥胖、衰老,而衰老和生物钟紊乱则会影响核糖体新生。因此,可以说核糖体新生与 As 危险因素之间相互影响,形成一个复杂的网络系统,有可能会共同促进 As 的发生发展。核糖体新生亦可作为临床预防治疗 As 的一个切入点。

[参考文献]

- [1] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [2] FAN J L, WATANABE T. Atherosclerosis: known and unknown[J]. *Pathol Int*, 2022, 72(3): 151-160.
- [3] MAN A W C, LI H G, XIA N. Circadian rhythm: potential therapeutic target for atherosclerosis and thrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 676.
- [4] CARMONA P, MENDEZ N, ILI C G, et al. The role of clock genes in fibrinolysis regulation: circadian disturbance and its effect on fibrinolytic activity [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 129.
- [5] NERNPERMPISOOTH N, QIU S Q, MINTZ J D, et al. Obesity alters the peripheral circadian clock in the aorta and microcirculation[J]. *Microcirculation*, 2015, 22(4): 257-266.
- [6] TABAS I, BORNFELDT K E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 653-667.
- [7] PAN X Y, BRADFIELD C A, HUSSAIN M M. Global and hepatocyte-specific ablation of Bmal1 induces hyperlipidaemia and enhances atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 13011.
- [8] CURTIS A M, FAGUNDES C T, YANG G R, et al. Circadian control of innate immunity in macrophages by miR-155 targeting Bmal1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(23): 7231-7236.
- [9] BELLET M M, DERIU E, LIU J Z, et al. Circadian clock regulates the host response to Salmonella [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(24): 9897-9902.
- [10] LIU L H, SHI Z H, JI X H, et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5): 272.
- [11] 殷程焯, 袁佳栋, 葛卓望, 等. 血管周围脂肪组织在动脉粥样硬化炎症发展中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(8): 719-724.
- YIN C Y, YUAN J L, GE Z W, et al. Roles of perivascular adipose tissue in inflammation during the development of atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(8): 719-724.
- [12] ALARCON P C, DAMEN M S M A, MADAN R, et al. Adipocyte inflammation and pathogenesis of viral pneumonias: an overlooked contribution[J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(6): 1224-1234.
- [13] QING H, DESROULEAUX R, ISRANI-WINGER K, et al. Origin and function of stress-induced IL-6 in murine models[J]. *Cell*, 2020, 182(6): 1660.
- [14] MAZIDI M, REZAIIE P, KENGNE A P, et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11 (Suppl 1): S61-S64.
- [15] FRANSÉN K, PETTERSSON C, HURTIG-WENNLÖF A. CRP levels are significantly associated with CRP genotype and estrogen use in the lifestyle, biomarker and atherosclerosis (LBA) study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 170.
- [16] ZUSI C, CSERMELY A, RINALDI E, et al. Crosstalk between genetic variability of adiponectin and leptin, glucose-insulin system and subclinical atherosclerosis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. The verona newly diagnosed type 2 diabetes study 14 [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(9): 2650-2658.
- [17] JIMENEZ-TORRES J, ALCALÁ-DÍAZ J F, TORRES-PEÑA J D, et al. Mediterranean diet reduces atherosclerosis progression in coronary heart disease: an analysis of the CORDIOPREV randomized controlled trial [J]. *Stroke*, 2021, 52(11): 3440-3449.
- [18] KRANENDONK M E G, DE KLEIJN D P V, KALKHOVEN E, et al. Extracellular vesicle markers in relation to obesity and metabolic complications in patients with manifest cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 37.
- [19] ZHAO H, SHANG Q W, PAN Z Z, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and being in white adipose tissue [J]. *Diabetes*, 2018, 67(2): 235-247.
- [20] BAKER D J, WIJSHAKE T, TCHKONIA T, et al. Clearance of p16ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders [J]. *Nature*, 2011, 479(7372): 232-236.
- [21] TYRRELL D J, GOLDSTEIN D R. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6 [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(1): 58-68.
- [22] FÉLÉTOU M, HUANG Y, VANHOUTTE P M. Vasoconstrictor prostanoids [J]. *Pflugers Arch*, 2010, 459(6): 941-950.
- [23] GARDNER S E, HUMPHRY M, BENNETT M R, et al. Senescent vascular smooth muscle cells drive inflammation through an interleukin-1 α -dependent senescence-associated secretory phenotype [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(9): 1963-1974.
- [24] GILBERT N C, GERSTMEIER J, SCHEXNAYDRE E E, et al. Structural and mechanistic insights into 5-lipoxygenase inhibition by natural products [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(7): 783-790.

- [25] HSU S, PRINCE D K, WILLIAMS K, et al. Clinical and biomarker modifiers of vitamin D treatment response: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 115(3): 914-924.
- [26] YERLY A, VAN DER VORST E P C, BAUMGARTNER I, et al. Sex-specific and hormone-related differences in vascular remodelling in atherosclerosis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2023, 53(1): e13885.
- [27] WANG Q, WANG Y Z, LEHTO K, et al. Genetically-predicted life-long lowering of low-density lipoprotein cholesterol is associated with decreased frailty: a mendelian randomization study in UK biobank [J]. *EBioMedicine*, 2019, 45: 487-494.
- [28] HUANGFU N, WANG Y, CHENG J S, et al. Metformin protects against oxidized low density lipoprotein-induced macrophage apoptosis and inhibits lipid uptake [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 2485-2491.
- [29] WANG Y, JI L, JIANG R G, et al. Oxidized high-density lipoprotein induces the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by promoting the production of ROS [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(3): 204-216.
- [30] KHOSHNEVIS S, DREGGORS-WALKER R E, MARCHAND V, et al. Ribosomal RNA 2'-O-methylations regulate translation by impacting ribosome dynamics [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(12): e2117334119.
- [31] ZHANG T H, CHEN J, TANG X Y, et al. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 223.
- [32] TURI Z, LACEY M, MISTRIK M, et al. Impaired ribosome biogenesis: mechanisms and relevance to cancer and aging [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(8): 2512-2540.
- [33] WANG W, NAG S, ZHANG X, et al. Ribosomal proteins and human diseases: pathogenesis, molecular mechanisms, and therapeutic implications [J]. *Med Res Rev*, 2015, 35(2): 225-285.
- [34] JIAO L J, LIU Y Z, YU X Y, et al. Ribosome biogenesis in disease: new players and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 15.
- [35] JIA F Y, WU Q, WANG Z W, et al. BOP1 knockdown attenuates neointimal hyperplasia by activating p53 and inhibiting nascent protein synthesis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5986260.
- [36] JOUFFE C, CRETENET G, SYMUL L, et al. The circadian clock coordinates ribosome biogenesis [J]. *PLoS Biol*, 2013, 11(1): e1001455.
- [37] DAPERGOLA E, MENEGAZZI P, RAABE T, et al. Light stimuli and circadian clock affect neural development in *Drosophila melanogaster* [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 595754.
- [38] PARTCH C L, GREEN C B, TAKAHASHI J S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock [J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(2): 90-99.
- [39] BALDINI L, CHARPENTIER B, LABIALLE S. Emerging data on the diversity of molecular mechanisms involving C/D snoRNAs [J]. *Noncoding RNA*, 2021, 7(2): 30.
- [40] AITKEN S, SEMPLE C A. The circadian dynamics of small nucleolar RNA in the mouse liver [J]. *J R Soc Interface*, 2017, 14(130): 20170034.
- [41] YAN D L, HUA L. Nucleolar stress: friend or foe in cardiac function? [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1045455.
- [42] WU J Y, JIANG X, LI Y M, et al. PHA-4/FoxA senses nucleolar stress to regulate lipid accumulation in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1195.
- [43] GODLER D E, SPECIAL B M. Genetics of Prader-Willi syndrome [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(9): 1429.
- [44] D'AQUILA P, MONTESANTO A, MANDALÀ M, et al. Methylation of the ribosomal RNA gene promoter is associated with aging and age-related decline [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(5): 966-975.
- [45] HOFMANN J W, ZHAO X A, DE CECCO M, et al. Reduced expression of MYC increases longevity and enhances healthspan [J]. *Cell*, 2015, 160(3): 477-488.
- [46] BUCHWALTER A, HETZER M W. Nucleolar expansion and elevated protein translation in premature aging [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 328.
- [47] LESSARD F, IGELMANN S, TRAHAN C, et al. Senescence-associated ribosome biogenesis defects contributes to cell cycle arrest through the Rb pathway [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(7): 789-799.
- [48] DEVLIN J R, HANNAN K M, HEIN N, et al. Combination therapy targeting ribosome biogenesis and mRNA translation synergistically extends survival in MYC-driven lymphoma [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(1): 59-70.
- [49] TEMAJ G, SAHA S, DRAGUSHA S, et al. Ribosomopathies and cancer: pharmacological implications [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(6): 729-746.
- [50] STEIN K C, MORALES-POLANCO F, VAN DER LIENDEN J, et al. Ageing exacerbates ribosome pausing to disrupt co-translational proteostasis [J]. *Nature*, 2022, 601(7894): 637-642.

(此文编辑 许雪梅)