

多聚磷酸盐在原核和真核生物中的研究进展*

魏 峥 聂琰晖 刘乐庭 卢 洁 于常海[△]

(北京大学神经科学研究所/基础医学院神经生物学系,教育部神经科学重点实验室,
卫生部神经科学重点实验室,北京 100191)

摘要 多聚磷酸盐(polyphosphate, poly P)广泛存在于自然界无机环境和生命有机体。细菌学研究显示,poly P可增强细胞抵抗外界恶劣环境的能力,促进严谨反应(strigent response)和孢子形成,促进生物被膜的形成,提高捕食能力,增强细菌毒力等。对真核生物的研究发现,poly P可以促进正常成骨细胞和成纤维细胞分化成熟,参与胞内钙的贮存与释放,刺激一些肿瘤细胞增殖等。本文从现有的信息入手,推测 poly P在神经系统中的功能。

关键词 多聚磷酸盐;中枢神经系统;多聚磷酸盐激酶;外切聚磷酸酶

中图分类号 Q42

Progress in Functional Polyphosphate in Prokaryotic and Eukaryotic Living Organisms WEI Zheng, NIE Yan-Hui, LAU Lok-Ting, LU Jie, YU Albert Cheung-Hoi (*Neuroscience Research Institute, Peking University, Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Key Lab for Neuroscience, the Ministry of Education, and Key Lab for Neuroscience, the Ministry of Public Health, Beijing 100191, China*)

Abstract Polyphosphate (poly P) has been widely identified in both inorganic environment and living organisms. Research shows that poly P in bacteria enhances their resistance to severe environment, triggers their protective responses, increases biofilm formation and involves in predation and bacterial virulence. In eukaryotes, poly P has been found to enhance the proliferation of fibroblast and many tumor cell lines, induce the calcification of osteoblast and be involved in calcium ion release. Based on the existing information, we attempt to discuss the possible functions of poly P in the nervous system.

Key words polyphosphate; central nervous system; polyphosphate kinase; exopolyphosphatase

多聚磷酸盐(polyphosphate, poly P)作为一种广泛存在的线性多聚体,由几个至数百个磷酸盐残基(Pi)通过与ATP磷酸酐键相同的高能磷酸键相互聚合形成(图1)。这种聚合物可在适当的温度下由正磷酸盐脱水形成。无论是细菌、真菌等低等单细胞生物,还是高等哺乳动物,poly P几乎存在于自然界的每一个细胞之中,而且含量丰富。

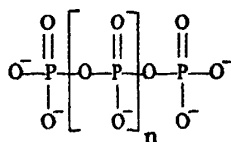


图1 poly P的结构示意图

如此普遍存在的物质却一直被人们所忽视,然而目前有限的研究中,poly P却发挥了不可忽视的作用。磷是组成核酸、ATP及多种酶的重要元素,涉及遗传、能量代谢、酶促调节,以及信号转导等多方面的生命活动。涉及范围之广并且反应迅速,因此,磷很可能和糖、蛋白质及脂肪一样有两种存在形式,一种是发挥其生物功能的单体或寡聚体形式,另一种是用来贮存磷及能量的多聚体形式——poly P。

* 国家高技术研究发展计划(863计划)(2006AA02Z452)、国家自然科学基金(30270426,30470543,30670644)、北京市自然科学基金(7032026,7051004,7091004)资助课题

[△] 通讯作者

本文就现有资料入手,在介绍 poly P 研究现状的同时,从其存在的重要性出发,关注与能量缺乏相关的脑疾病的发生发展,着重阐述其在高等生物神经系统中可能存在的功能和作用机制,以拓展思路,引起同行学者对 poly P 研究的关注。

一、poly P 代谢相关酶简介

目前 poly P 代谢相关酶的研究仍然很有限,并且大多局限低等生物,表 1 中列出了五类主要的

酶(此外还有:EC 2.7.4.17; EC 2.7.4.20; EC 2.7.1.23; EC 3.6.1.4; EC 3.6.1.25)。然而,至今为止,尚未在高等真核生物中找到这五类酶的痕迹。我们曾用这些酶的基因在大鼠、小鼠以及人类的 GenBank 基因库中寻找,又与真核生物涉及磷酸代谢的酶序列在 blastp 中进行比对,但没有可靠的发现。

表 1 低等生物中涉及多聚磷酸盐代谢的酶简介

酶名称	纯化来源	酶功能	证明酶功能的重要证据
多聚磷酸盐激酶 (poly P kinase, PPK, EC 2.7.4.1)	大肠杆菌 (<i>Escherichia coli</i>)	PPK1 利用 ATP 末端的磷酸基合成长链磷酸聚合,也可以利用 poly P 末端磷酸基使 ADP 生成 ATP。PPK2 催化 GDP 合成 GTP 的可逆反应	该复合体缺少任何一种蛋白亚单位表达均使细胞内 poly P 的含量出现明显下降。利用分别携带二种蛋白亚单位基因的杆状质粒组合转染敲除一种蛋白亚单位基因的细胞,发现只有二种蛋白亚单位同时存在时才有 PPK 的合成, poly P 的含量接近未敲除基因的细胞内水平 ^[1]
外切聚磷酸酶 (exopolyphosphatase, PPK, EC 3.6.1.11)	酿酒酵母菌 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	在 poly P 的末端逐一切断磷酸酐键,脱去磷酸盐残基	酶基因的突变将使细胞内缺乏短中链的 poly P,同时胞质内可溶性 poly P 的含量也明显降低 ^[2]
内切聚磷酸酶 (endopolyphosphatase, PPN, EC 3.6.1.10)	酿酒酵母菌 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	逐步裂解长链 poly P 成短链	酿酒酵母菌 ppn1 的基因失活可分别使 poly P 含量升高,同时该突变体与野生型相比在生长期保持着短链 poly P 的合成,但未发现高分子 poly P 的降解 ^[2]
Poly P-AMP-磷酸转移酶 (poly P-AMP-phosphotransferase, PAP)	约氏不动杆菌 (<i>Acinetobacter johnsonii</i>)	利用 poly P 作供体,磷酸化 AMP 生成 ADP	当在大肠杆菌无细胞蛋白合成系统中只加入 poly P 时,ATP 迅速被消耗,AMP 大量积累 ^[3] 。而在体系内同时加入 poly P 和 PAP 时,ATP 被利用后以 poly P 为供体进行再生,水平保持稳定
Poly P-葡萄糖激酶 (polyphosphate glucokinase, PPGK, EC 2.7.1.63)	结核分支杆菌 (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	以 poly P 或 ATP 作供体,催化葡萄糖接受末端磷酸残基,生成 6-磷酸葡萄糖,并且 poly P 提供磷酸基的反应占优势	纯化的酶在 reverse-phase HPLC 中出现单峰,但却表现出了两种催化活性,在 non-denaturing PAGE 中出现了协同泳动

盘基网柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 中发现的 DdPPK2,在催化液泡内利用 ATP 合成 poly P 的可逆反应的同时,可伴随着自身的由球状单体向纤维状聚合 (globular to filamentous, G-to-F) 的过程^[4]。这使人们很容易联想到存在于高等生物体内并且高度保守的肌动蛋白,其具有结合 ATP 的位点,可与肌球蛋白头部结合并发生 ATP 的水解,为肌原纤维的运动提供能量。那么,在肌动蛋白单体聚合过程中 ATP 水解时释放的磷酸基,很可能发生类似于 DdPPK2 催化下的聚合,生成的 poly P 则依此形式储存磷酸基,需要时发生降解生成 ATP。

随着研究的深入,人们逐渐发现了葡萄糖激酶 (glucokinase)、NAD 激酶 (NAD kinase)、甘露糖激酶 (mannokinase)、果糖激酶 (fructokinase) 等,可利用 poly P 和 ATP 作为供体进行底物磷酸化,并且 poly P/ATP-葡萄糖甘露糖激酶 (poly P/ATP-glucoanno-

kinase) 两种依赖方式不同的磷酸化过程具有共同的酶催化位点。值得注意的是, poly P/ATP-NAD 激酶在原核生物中由 ppnk 编码,其与在真核生物中普遍存在 NAD 激酶序列具有很高的同源性,但同时发现后者不能利用 poly P。那么随着生物的进化, NAD 磷酸化生成 NADP 的过程是不需要 poly P 提供磷酸基,还是这种催化功能赋予了其他酶,还需要进一步的研究。

此外,在一种利什曼原虫 (*Leishmania amazonensis*) 中发现了一种焦磷酸酶 LaVSP1,该酶可水解焦磷酸盐和 poly P。该发现提示, poly P 提供磷酸基的反应很可能在漫长的进化中成为了很多酶共有的催化功能,事实上在真核生物中,糖及蛋白的广泛磷酸化过程仅靠磷酸甘油水解是远远不够的,这也在一定程度上肯定了 poly P 存在的重要性。目前在真核生物中发现的具有外切聚磷酸酶功能的酶主要存在于

酿酒酵母菌、利什曼原虫、克氏及布氏锥虫中,具有内切聚磷酸酶功能的酶则仅存在于酿酒酵母菌中,相关酶基因均已被克隆并在大肠杆菌中表达^[5]。

二、Poly P 功能及研究进展

(一) Poly P 参与能量代谢 中枢神经系统正常功能的维持需要消耗大量的能量,而能量缺乏是多种神经系统疾病导致神经细胞死亡的主要原因,如脑缺血性疾病(如脑卒中)、脑外伤、脑退行性疾病如阿尔采末病(AD)、帕金森病(PD)等。Kumble(1995)在大鼠的研究证实,脑中 poly P 的含量远高于心、肾等其他器官。因此我们推测 poly P 与脑的能量代谢必然存在某种紧密关系。

近年研究发现,ATP 可以辅助抑制 ppk 启动子区的启动,生长在低磷酸环境的细胞 ATP 含量较低并且比处于充足磷酸环境的细胞表达了更多的 PPK,证实 ATP 与 poly P 的代谢存在着一定的关系。

被称为细胞能量库的线粒体内也已证实存在大量 poly P,在磷酸基过剩条件下,poly P 明显积累并且链长增加。解偶联剂和质子泵抑制剂对 poly P 积累的抑制,以及超声处理后 poly P 的降解^[6],提示线粒体内 poly P 的积累与膜的质子动力有关。

(二) Poly P 参与自由基的清除 Poly P 作为重要的阴离子,能够和很多金属阳离子形成螯合物。Archibald 等(1982)在乳酸菌(*Lactobacillus plantarum*)内发现的 Mn^{2+} 和 poly P 螯合物,具有和 SOD 类似的生物学作用。脑内自由基是神经细胞氧化损伤和凋亡的重要原因,进而引起了神经系统的病变。其主要病理机制是引起脂质过氧化反应。由于脑组织中富含脂质,因此脑对自由基损害尤为敏感,以脑卒中、AD、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)及 PD 与氧化应激关系最为密切。自由基可改变细胞膜的通透性,使膜通道开放,导致兴奋性氨基酸释放和细胞外的钙离子内流等,进一步加重脑组织损伤。此外,氮氧自由基还可以直接与脑内蛋白、核酸以及其他分子如透明质酸等发生反应破坏其结构。已证明人体适当补充微量元素锰、锌等可帮助清除自由基。此外,提高脑内 SOD 水平,可降低自由基引起脑水肿、脑损伤及通透性改变的程度。因此,研究 poly P 是否在高等生物神经系统中也参与了自由基的清除过程及其作用机制,能为脑损伤性疾病的治疗提供非常重要的理论基础。

(三) Poly P 参与维持细胞酸碱度和渗透压 不少临床数据表明,血液酸碱度增高与脑梗死密切相关,可能是由于酸碱度增高可增加血液黏度和直接

影响凝血纤溶系统。此外,脑脊液 pH 值的异常被认为影响智力。渗透性脑水肿可引起颅内压增高,引起脑内局灶性病变。可见,酸碱度和渗透压的微弱变化无一不对脑内产生巨大影响。在水生生物和低等真核生物中都发现了 poly P 在这些方面的调节作用。

盐生杜氏藻(*Dunaliella salina*)体内含有大量的 poly P(相当于 1mol/L Pi)。当处于碱性环境中时,胺类物质可以进入其液泡,激活特异性酶水解 poly P,并与产生的质子发生中和反应,以维持胞内 pH 相对稳定。

细胞通过聚磷酸酶水解 poly P 不断地补充 Pi,同时可在磷酸激酶作用下合成 poly P 链,使得胞内磷酸盐离子保持在一定范围内。克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)置于低渗环境时,细胞体积出现了先升高后恢复的情况,并且过表达外切酶 TcPPX 的细胞体积出现了更大幅度的升高并且恢复较慢^[5],暗示渗透压引起的细胞体积调节与 poly P 有很大关系。

目前普遍认为,脑内渗透压的调节主要与通道蛋白 VR-OAC 的低渗激活及钙离子通道的开放有关,参与渗透压调节的 VR-OAC 通道蛋白,存在于室周器官和中央视前区,这些区域参与加压素释放、水和饮食摄入的调节。与此同时,脑内也存在大量胺类物质和氨基酸。在此只能肯定磷酸盐参与脑内晶体渗透压的形成,但尚未找到 poly P 是否与这种通道蛋白发生了作用。

(四) Poly P 参与细胞磷脂膜通道的构成 在将外源目的基因导入细菌时需要用 Ca^{2+} 处理以增加细胞膜的通透性,以使 DNA 能够顺利通过磷脂双分子层进入胞内。这一过程主要是聚羧基丁酸酯(PHB)与 Ca^{2+} 和 poly P 形成复合体。这种复合体(PHB- Ca^{2+} -poly P complex)极大改变了细胞膜的物理性质。体外将 PHB、 Ca^{2+} 、poly P 与磷脂结合制得人工脂质体,可观察到钙通道的形成。

在流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)的外膜上也发现了 poly P 的存在^[7]。该细菌的外膜蛋白 P5 与 poly P 及 PHB 共同构成具有阳离子选择性的极性孔道。当向外膜磷脂双分子层加入酿酒酵母菌 PPK 时,阳离子选择透过能力降低,膜两侧的极性减弱,对称性增强。可见,poly P 与磷脂膜通道的离子选择性透过有关。

细胞膜上含有大量的 poly P,这些成分除了参与细胞形态的维持外,很可能是细胞受体和信号分子的组分,参与了信号转导和调节过程。在脑外伤或

缺血缺氧条件下,神经细胞膜磷脂会发生降解,伴随着无机磷酸盐的释放。这个过程中除了胞内磷酸盐的外流外,是否还存在着膜上 poly P 的降解,目前还未见有研究证实。

(五) Poly P 参与维持细胞形态 铜绿假单胞菌 PAO1 敲除 *ppk1* 的突变体 PAOM5 外膜出现畸变,胞外的多聚物出现明显的生成障碍,并且在胞内形成了奇特的类核体。将噬菌体 P1 转入大肠杆菌 *ppk1-ppx* 无效突变体^[8],与转入野生型大肠杆菌相比,形成形状不规则的空斑,电镜显示新合成的 P1 具有收缩性鞘缺陷。高等生物神经系统中,从神经元的单极、假单极和多极的形态学分类,到胶质细胞可塑性,细胞形态与功能密切相关。除已知的蛋白、糖类和脂质,poly P 此种广泛存在于胞膜和胞质的无机多聚物,是否与神经细胞的形态有某种联系呢?尚需进一步研究。

(六) Poly P 与核糖体蛋白相互作用促进翻译过程,并可能与错译的纠正有关 研究发现,poly P 可以与核糖体蛋白相互作用,影响核糖体的翻译过程^[9]。在 *ppk* 缺陷的突变体中,存在低于野生型水平的多核糖体,暗示突变体内核糖体结合或利用 mRNA 的能力下降。体外实验证明,突变型和野生型的细胞合成聚苯丙氨酸的水平相似,但 *ppk* 缺陷突变体核糖体的错译率高于野生型五倍。体内实验显示出 *ppk* 缺陷突变体对一些终止密码子具有高的通读频率(readthrough frequency)。此外还发现 poly P 在体外可抑制多聚腺苷酸聚合酶活性^[10]。脑内复杂的生命调节过程都需要大量蛋白的表达,错误的翻译很可能对中枢神经系统甚至整个机体造成严重的危害,如人类 MTHFR 基因突变和氨基酸错译是导致精神分裂症的重要根源。目前对于错译的蛋白主要是通过分子伴侣修正或启动蛋白酶系将其降解,这一过程称为翻译后的质量控制。若控制失败则会产生病理性蛋白致病,如形成的淀粉样沉淀与人的纹状体脊髓变性病、AD、亨廷顿舞蹈病、PD 等密切相关。尽管目前还未见有证据证明 poly P 参与了高等生物神经细胞翻译后质量控制和淀粉样沉淀的形成,但仍不能忽视 poly P 在低等生物中的研究成果所带来的启示。

(七) Poly P 在原核生物中的进一步研究 Poly P 促进严谨反应(stringent response)主要与其影响 RpoS(大肠杆菌静止期最重要的转录调控子,同时也是重要的应激响应蛋白,它调控大约 100 个基因的表达)的表达有关,在过表达外切酶 PPX 的大肠杆

菌细胞中,RpoS 的表达受到明显抑制。将大肠杆菌培养在营养充足的环境中,然后转入最低限营养的介质,细胞延迟恢复生长并伴有 poly P 的积累。研究发现,poly P 的积累可以结合 Lon 蛋白酶,后者的激活可以降解核糖体蛋白^[11],释放氨基酸,也可与 DNA 发生作用,影响基因表达。

Poly P 促进细胞功能结构形成,敲除 *ppk* 或过表达 *ppx* 的突变体均表现出了生物被膜形成缺陷、孢子(芽孢)形成数量和效率的降低^[12]、运动结构表达异常^[13]等。原核生物的这些改变往往降低了其适应环境的能力,对抗生素的敏感性增加、对恶劣环境(如酸、热、高渗等)的耐受性降低,与此同时突变体的捕食能力和抵抗天敌的能力也出现明显降低^[12,13],毒力下降或丧失^[14]。

胞内 poly P 不是一成不变的,而是随着细菌的分裂和生长发生质和量的变化。谷氨酸棒状杆菌(*Corynebacterium glutamicum*)体内存在两种形式的 poly P,颗粒型和可溶型^[15]。研究显示在指数增长中期,胞内 poly P 含量达到最低;而在指数增长早期和刚进入稳定生长期时出现 poly P 的明显积累。进一步研究揭示,在指数增长早期主要是颗粒型的积累,稳定生长期积累的主要是可溶型 poly P。在真核生物中也发现了此种现象,大鼠脑内 poly P 的含量在不同年龄阶段有很大的差异,出生时 poly P 开始迅速增多,到 12 月龄时达到最高,之后逐渐下降至 50% 以下。总 poly P 的下降主要是由于胞内颗粒型 poly P 随衰老过程的急剧减少所致,而可溶型 poly P 含量并没有很大的变化,并且随着年龄的增长胞内 PPX 活性增加,大量长链 poly P 被降解为短链或者磷酸残基。

(八) Poly P 在真核生物中的研究 上世纪 90 年代已经通过酶学的方法确证在真核生物中存在着大量的 poly P。该方法利用大肠杆菌的 PPK 可逆地催化 poly P 产生 ATP 以及酿酒酵母菌 PPX 水解 poly P 生成 Pi 的两个过程,通过检测 ATP 和 Pi 达到测定 poly P 的目的。Kumble 等(1995)在啮齿目动物的各器官组织和细胞亚结构内均发现了大量 poly P 的存在,其含量水平从 25 到 120 微摩尔等,链长从 50 到 800 个磷酸基不等,并且随细胞的大小、功能以及代谢状况而存在很大的差异。

Poly P 可促进细胞凋亡。放线菌素 D 处理的一种髓样白血病细胞系 HL-60 凋亡过程,发现了大量长链 poly P 的降解。当 poly P 外源性地加到人类浆细胞^[16]时,免疫球蛋白分泌明显抑制,并且细胞凋

亡被诱导。在 U266 骨髓瘤细胞系中, poly P 可以诱导磷脂酰丝氨酸的分化, 激活 caspase-3, 终止细胞周期, 促进细胞的凋亡。

Poly P 促进成纤维细胞、成骨细胞的增生和发育成熟。研究还发现, poly P 可激活 mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶点) 蛋白激酶, 后者可整合细胞分裂信号、能量水平、营养条件等多方面因素, 启动许多涉及细胞生长与增殖的蛋白的翻译。将酵母细胞 ppx1 基因插入 MCF-7 乳腺癌细胞后^[17], mTOR 的活性受到抑制, 与对照相比不能在无血清的培养基中正常生长, 提示 poly P 很可能在细胞营养缺乏时参与了保护机制。

值得注意的是, poly P 被检测存在于锥虫酸性钙小体^[18]和血小板致密颗粒^[19]内。实验发现, 锥虫酸性钙小体中钙离子的释放伴随着 poly P 的水解, 并且酸性钙小体被证实具有 PPK 和 PPX 的活性。血小板致密颗粒含有大量的钙和钾, 具有一定的酸度和较高的密度, 这些特性都与酸性钙小体类似。实验证实, poly P 可以促进凝血因子 V 和凝血酶激活, 抵抗 TFPI 的抗凝作用, 促进 TAFI 的抗纤溶作用, 电镜显示 poly P 的存在可以明显提高纤维蛋白凝块的浑浊度^[20]。可见, poly P 不仅能参与钙释放, 并且对凝血过程有很大的影响, 提示在研究脑血栓等脑血管疾病发病机制过程中 poly P 很有可能成为一个新的突破口, 以期找到治疗的新方法。

三、展望

近年, 人们对 poly P 的关注, 主要包括其在环境污水处理、抗菌剂、新生物材料、骨科和胃肠道疾病治疗剂以及农业及食品工业等方面的应用, 但其研究和应用价值还远不止如此。存在之广泛, 并且随着细胞周期乃至高等生物生长发育过程出现质和量的变化, 使得 poly P 更为神秘并富有魅力。

遗憾的是, 对于真核细胞内 poly P 功能的研究尚未完全展开, 主要的阻碍在于真核细胞内更繁琐的基因表达以及更复杂的联络网络, poly P 更易受到周围环境影响而发生变化。此外, poly P 代谢酶在漫长的进化过程中好像已经失去了联系, 尚未在真核生物细胞中发现高同源性的编码基因序列。但可以肯定的是, 这些酶的失踪并不意味着功能的消失, 而事实上也可能已经进化成更有效率的酶体, 更有效地操控着 poly P 的功能。我们希望通过本综述, 肯定 poly P 在神经系统病理性疾病特别是缺血性脑病中的研究意义, 希望唤起国内同行的关注。Poly P 的研究必将为人类生命科学带来新的火

花, 并为人类疾病治疗提供新的思路。

参 考 文 献

- Gómez-García MR, Zhang HY, Rao NN, et al. Inorganic polyphosphate in *Dictyostelium discoideum*. *FASEB J*, 2006, 20 : A900.
- Lichko LP, Kulakovskaya TV, Kulaev IS. Inorganic polyphosphate and exopolyphosphatase in the nuclei of *Saccharomyces cerevisiae*: dependence on the growth phase and inactivation of the Ppx1 and Ppn1 genes. *Yeast*, 2006, 23 : 735 ~ 740.
- Itoh H, Kawazoe Y, Shiba T. Enhancement of protein synthesis by an inorganic polyphosphate in an *E. coli* cell-free system. *J Microbiol Methods*, 2006, 64 : 241 ~ 249.
- Gómez-García MR, Kornberg A. Formation of an actin-like filament concurrent with the enzymatic synthesis of inorganic polyphosphate. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101 : 15876 ~ 15880.
- Fang JM, Ruiz FA, Docampo M, et al. Overexpression of a Zn²⁺-sensitive soluble exopolyphosphatase from *Trypanosoma cruzi* depletes polyphosphate and affects osmoregulation. *J Biol Chem*, 2007, 282 : 32501 ~ 32510.
- Pestov NA, Kulakovskaya TV, Kulaev IS. Inorganic polyphosphate in mitochondria of *Saccharomyces cerevisiae* at phosphate limitation and phosphate excess. *FEMS Yeast Res*, 2004, 4 : 643 ~ 648.
- Zakharian E, Reusch RN. Haemophilus influenzae outer membrane protein P5 is associated with inorganic polyphosphate and polyhydroxybutyrate. *Biophys J*, 2007, 92 : 588 ~ 593.
- Li L, Rao NN, Kornberg A. Inorganic polyphosphate essential for lytic growth of phages P1 and fd. *Proc Natl Acad Sci*, 2007, 104 : 1794 ~ 1799.
- McInerney P, Mizutani T, Shiba T. Inorganic polyphosphate interacts with ribosomes and promotes translation fidelity *in vitro* and *in vivo*. *Mol Microbiol*, 2006, 60 : 438 ~ 447.
- Holbein S, Freimoser FM, Werner TP, et al. Cordycepin-hypersensitive growth links elevated polyphosphate levels to inhibition of poly(A) polymerase in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36 : 353 ~ 363.
- Kuroda A, Nomura K, Takiguchi N, et al. Inorganic polyphosphate stimulates lon-mediated proteolysis of nucleoid proteins in *Escherichia coli*. *Cell Mol Biol*, 2006, 52 : 23 ~ 29.
- Zhang HY, Gómez-García MR, Brown MRW, et al. Inorganic polyphosphate in *Dictyostelium discoideum*: influence on development, sporulation, and predation. *Proc Natl Acad Sci*, 2005, 102 : 2731 ~ 2735.

- 13 Zhang HY, Rao NN, Shiba T, et al. Inorganic polyphosphate in the social life of *Myxococcus xanthus*: motility, development, and predation. *Proc Natl Acad Sci*, 2005, 102 : 13416 ~ 13420.
- 14 Candon HL, Allan BJ, Fraley CD, et al. Polyphosphate kinase 1 (PPK1) is a pathogenesis determinant in *Campylobacter jejuni*. *J Bacteriol*, 2007, 189 : 8099 ~ 8108.
- 15 Klauth P, Pallerla SR, Vidaurre D, et al. Determination of soluble and granular inorganic polyphosphate in *Corynebacterium glutamicum*. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 72 : 1099 ~ 1106.
- 16 Hernandez-Ruiz L, Gonzalez-Garcia I, Castro C, et al. Inorganic polyphosphate and specific induction of apoptosis in human plasma cells. *Haematologica*, 2006, 91 : 1180 ~ 1186.
- 17 Wang LH, Fraley CD, Faridi J, et al. Inorganic polyphosphate stimulates mammalian TOR, a kinase involved in the proliferation of mammary cancer cells. *Proc Natl Acad Sci*, 2003, 100 : 11249 ~ 11254.
- 18 Ruiz FA, Rodrigues CO, Docampo R. Rapid changes in polyphosphate content within acidocalcisomes in response to cell growth, differentiation, and environmental stress in *Trypanosoma cruzi*. *J Biol Chem*, 2001, 276 : 26114 ~ 26121.
- 19 Ruiz FA, Lea CR, Oldfield E, et al. Human platelet dense granules contain polyphosphate and are similar to acidocalcisomes of bacteria and unicellular eukaryotes. *J Biol Chem*, 2004, 279 : 44250 ~ 44257.
- 20 Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate enhances fibrin clot structure. *Blood*, 2008, 112 : 2810 ~ 2816.

基因治疗肥胖初显成效

众所周知,肥胖会明显增加糖尿病、心血管疾病、中风和某些癌症的风险,治疗肥胖已经成为全球医学界研究的热点问题。2009年3月8日在线出版的《自然·医学》上刊登的美国俄亥俄州立大学医学中心研究人员的最新研究成果,为解决这一世界难题提供了一种新的方法,即基因治疗。

有研究表明下丘脑是管理人体体重和能量平衡的司令部,而基因 BDNF (brain-derived neurotrophic factor) 是其中一个关键的调节基因, BDNF 功能缺失可以引起肥胖和代谢综合征。研究人员使用病毒载体 rAAV (recombinant adeno-associated virus vector) 将 BDNF 基因转入正常体重小鼠的下丘脑使其过表达,结果发现小鼠体重持续下降,同时与肥胖密切相关的两种激素:胰岛素 (insulin) 和瘦素 (leptin) 也显著降低,与对照组存在显著性差异。接着,研究人员又给两组小鼠高脂饮食,一段时间后对照组小鼠体重明显增加而实验组则上升不明显。

上述实验结果表明, BDNF 基因治疗不仅可以减肥,而且可以预防高脂饮食导致的肥胖。但当该技术应用于人体时,如何把握基因产物过表达的量是一个难题,过少达不到治疗的效果,过多则会引起恶病质这样矫枉过正的后果。该中心研究人员最大的贡献在于应用新的 RNA 干扰 (RNAi) 技术解决了这一难题。在上述两组实验中,下丘脑内的一种重要食欲肽 (orexigenic peptide) AgRP (agouti-related protein) 的表达随 BDNF 的过表达上调程度最为显著,且与体重的变化幅度平行。鉴此,研究人员设想如果将 AgRP 基因启动子产生的微小 RNA 分子 (microRNA) 与 BDNF 基因共同连接到 rAAV 上作为载体转入小鼠下丘脑,当 BDNF 在下丘脑过表达时,激活 AgRP 基因的启动子,不仅 AgRP 表达上调,而且载体上的 microRNA 表达亦上调,干扰 BDNF 的表达,通过这种自主调节使得 BDNF 的过表达在一个合适的范围,体重增减保持平衡。他们在 2 型糖尿病/肥胖动物模型——*db/db* 小鼠上进行实验,结果令人兴奋,小鼠体重在下降一定幅度以后长时间保持稳定,证实了之前的设想。

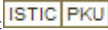
随着研究在动物身上获得巨大成功,下一步的任务是将该技术应用于人体,这有望给全球的肥胖症患者带来新的希望。

(Nat Med, 2009, 15 : 447 ~ 454) (宋 伟)

多聚磷酸盐在原核和真核生物中的研究进展

作者: [魏峥](#), [聂琰晖](#), [刘乐庭](#), [卢洁](#), [于常海](#), [WEI Zheng](#), [NIE Yan-Hui](#), [LAU Li-Ting](#),
[LU Jie](#), [YU Chang-Hai](#)

作者单位: [北京大学神经科学研究所/基础医学院神经生物学系, 教育部神经科学重点实验室, 卫生部神经科学重点实验室, 北京, 100191](#)

刊名: [生理科学进展](#) 

英文刊名: [PROGRESS IN PHYSIOLOGICAL SCIENCES](#)

年, 卷(期): 2009, 40(3)

引用次数: 0次

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_slkxjz200903002.aspx

下载时间: 2009年11月23日