

[首页](#)[组织机构](#)[专家在线](#)[肾病防治](#)[委员风采](#)[专家讲坛](#)[题字赠画](#)[会员注册](#)[视频播报](#) / [新闻快讯](#) / [科研动态](#) / [专家讲坛](#) / [疑难病的讨论](#) / [临床验案](#)

请选地区

[专家检索](#)[专科检索](#)[医院检索](#)[药品检索](#)当前位置: [首页](#) >> [专家讲坛](#) >> p21、TGF-β与肾脏疾病

当前共有注册会员2713位, 30位在线

p21、TGF-β与肾脏疾病

作者: 成都中医药大学附属医院肾脏内科 张红 舒惠荃 文章来源: 2005-12-4 16:39:19 点击: 429次

1. p21简介

p21为首先发现的广谱细胞周期蛋白依赖的蛋白激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制物之一, 是在寻找p53基因转录调控的靶基因及CDK调节蛋白的过程中发现的一个新基因, 又根据其发现途径的不同而命名各异, 可称为WAF1(wild-type p53-activated fragment1)或CIP1(CDK-interacting protein1)或PIC1(p53-regulated inhibitor of CDKs)或SDI1(p21 senes cent cell-derived inhibitor1) [1, 2], p21基因其编码的蛋白分子量也为21KD, 故此可简称为p21。必须指出的ras基因族所编码蛋白分子量也为21KD, 通常p21ras或p21蛋白, 这两种p21蛋白无论在氨基酸序列还是在结构功能上均完全不同, 因此, 当文献中p21时, 首先要分清它是指p21基因所编码的p21蛋白(p21WAF1/CIP1) ras基因编码的p21蛋白(p21ras), 特此指出本文所提及p21WAF1/CIP1。

2. TGF-β简介

哺乳动物TGF-β至少有三种异构体, TGF-β1、β2和β3, 其分布有一定组织特异性。肾脏以TGF-β1为主, 主要在肾小管上皮细胞, 其次是肾小球[3]。TGF-β1基因定位于19 q 13. 1。活性TGF-β1由两个单体分子通过链间二硫键连接而成的同二聚体, 分子量25×103。每个分子由112个氨基酸残基组成, 性质稳定。通常情况下, TGF-β1以“潜活态”形式存在, 即氨基端与“潜活相关肽(latencyassociatedpeptide)相连。体内有5种TGF-β受体, I、II型受体与细胞内信号传导有关。III型受体(betaglycan)辅助TGF-β与其它受体结合。IV-V型受体作用不明, 但V型受体有丝一苏氨酸激酶活性[3]。TGF-β分布广泛, 几乎可由体内所有细胞合成。

3. p21的生物化学特性

p21是已知的具有最广泛激酶抑制活性的细胞周期抑制蛋白, 能广泛抑制G1期、S期cyclinCDK复合物的磷酸化激酶活性, 使成视网膜细胞瘤蛋白(pRb)不能磷酸化, 从而不能释放转录因子E2F, 使G1期过度延长, 细胞增殖受抑制, 因此被认为是细胞周期G1/S转换的关键[4]。p21通过p53依赖性[5]和p53非依赖性途径[6]参与细胞生物学行为调节。细胞DNA受到损伤时, p53表达增加, 启动p21表达, 并作为p53的下游中介者执行p53的部分功能, 导致G1期停滞, 使细胞有时间对损伤的DNA进行修复, 从而维持细胞遗传信息的稳定性。p21功能受抑时, G1期细胞周期停滞和DNA修复则丧失[7]。有研究表明p21具有调节凋亡作用, 但尚存在争议[4, 5]。

4. TGF-β的生物学效应

转化生长因子β(transforminggrowthfac-torβ, TGF-β)超家族的同源肽可分为4个家族: MIS家族; 抑制子/激

[在线专家](#)

::: 站内搜索 :::

全部内容

请输入关键字

[论坛](#)[留言板](#)**明日在线专家****肾病防护**

- 健康长寿 贵在强肾
- 要充分重视继发性肾脏病的防
- 肾亏悄悄缠上年轻女性
- 慢性肾衰病人要补充钙吗?
- 肾病综合征饮食注意事项
- 肾病患者平时要清淡饮食

活子家族;Vg相关家族;TGF-β家族,包含5种TGF-β同系物。家族成员被认为来自同一原始基因,有至少7个半胱氨酸残基的同源位点。TGF-β最初是从血小板、胎盘、牛肾中分离出来的,为一含二硫键的同源二聚肽,分子量为25kd。TGF-β通过自分泌、旁分泌途径促进细胞肥大,促进细胞外基质(ECM)含量增高,及损伤修复、胚胎发育、免疫调节及肿瘤发生等等[6]。

5. p21、TGF-β与细胞周期的关系

p21主要通过通过对细胞增殖周期进行调控来实现与TGF-β相互作用从而达到肾脏保护的目。

5.1 正常细胞周期

细胞周期 (cell cycle) 即指细胞从第一次有丝分裂结束到第二次有丝分裂所需的时间, 与其细胞的增殖、分化成熟、凋亡等密切相关。细胞周期按照发生顺序可分为连续的四个阶段: DNA合成前期 (G1期)、DNA合成期 (S期)、DNA合成后期 (G2期) 及有丝分裂期 (M期)。其中G1期、S期和G2期又被称为有丝分裂间期。细胞通常经过有丝分裂间期进行大分子生命物质的积累和DNA的复制, 然后才能进入M期使已复制的遗传物质均等的分配给子代细胞, 完成细胞核和细胞质的分裂。如果G1期主要的蛋白和/或RNA和蛋白质的合成被抑制、破坏, 细胞就不能进入S期。而G1期细胞对各种环境因素 (如温度、pH值、离子浓度及营养物质等) 与外界刺激均十分敏感。故在G1期的后期存在着对上述信号的敏感点, 又称为限制点 (Restriction Point R点), 它可以限制细胞通过细胞周期, 从而使细胞停留在G1期; 反之, 一旦细胞越过R点, 它就不在受外界影响而完成整个细胞周期。通常并非所有的细胞都能进入并完成细胞周期。在细胞外信号作用下, 有些细胞能暂时、可逆的脱离细胞周期, 进入静止状态 (即G0期), 必要时重新进入G1期继续增殖; 还有些细胞不可逆地脱离细胞周期成为凋亡细胞而自然死亡。

5.2 细胞周期的调控

细胞生命过程中出现G1→S→G2→M→G1循环, 监测其进展的是细胞周期调控点, 它像开关一样控制着细胞能否通过周期循环。对细胞周期的调控可以来自细胞外、细胞质或细胞核内。人们早已认识到生长因子的作用, 邻近细胞生长状态都会影响细胞周期增殖。近十年的研究发现, 特定的细胞周期调控蛋白、癌基因编码蛋白产物与某些细胞内信号物质对细胞周期均具有重要的调节作用, 其调节关键部位S期和M期。

20世纪80年代初有研究发现, 调控细胞周期运行的关键调节因子是细胞周期蛋白 (cyclin) 与细胞分化周期基因-2或-28 (cell division cyclin gene-2, 28, cdc2/28) 编码蛋白, 两者结合成复合物的形式, 可促进细胞M期, 至今已发现了8种cyclin和7种不同的细胞周期蛋白激酶 (CDK)。目前的研究认为, 细胞能否S期和M期DNA复制以及有丝分裂, 均由底物特异的cdk-cyclin二聚体蛋白激酶来调控。这种异二聚体复合物被激活后具有激活酶活性, 它们对不同底物磷酸化造成一系列的级联反应, 最终调控有关的表达, 使细胞在不同的期间转换。目前研究较多的是G1/S调控点, cdk-cyclin复合物的活性可以受到其它蛋白激酶或蛋白磷酸酶的调节, 从而保证了细胞周期调控的准确无误。相关的蛋白激酶主要是cyclinD1-CDK4、cyclinD1-CDK6、及cyclinE-CDK2。还有一些可抑制cyclin-CDK复合物的活性的小分子蛋白, 被称为周期素依赖性蛋白激酶抑制剂 (CDK-inhibitor, CKIs), 对细胞周期的进展起负调控作用。

由此可见, 细胞周期演变由细胞周期蛋白和周期蛋白依赖激酶的相互作用而完成。尤其是G1期过渡到S期受细胞周期负调节因子家族周期素依赖性蛋白激酶抑制因子 (CDKI) 的调节。后者包括两个家族, 即CIP/KIP和INK4家族[7], CIP/KIP包括p21\p27等, 它们对CDK具有广谱的抑制作用, 在结构上有部分同源性; INK4家族包括p16\p15\p18\p19, 它们为CDK的特异性抑制物。细胞周期抑制蛋白p21和p27是广谱CKI, 能广泛抑制G1期\S期的cyclin与CDK结合, 使G1期过度延长。目前推测它们是细胞周期G1/S期转换过程的关键。正常情况下, p21除了通过抑制cyclin-CDK复合物结合, 还可以与PCNA\CDK\cyclin形成四聚体或直接与PCNA结合, 影响DNA复制, 抑制细胞周期的进程。

5.3 p21、TGF-β对肾细胞周期的影响

肾小球系膜细胞 (mesangial cell, MC) 在肾脏免疫炎症性疾病中占有重要地位, 其过度增生是肾小球肾炎中的常见现象, 炎症刺激下, 处于静止期的MC受到刺激后活化、增殖, 产生炎症因子, 参与肾脏炎性损伤。很多研究发现p21可抑制MC增殖。而TGF-β抑制系膜增殖主要通过细胞周期而起作用, 包括[8]: (1) 一直依赖

细胞周期素激酶(CDK)合成;(2)诱导p27和p21蛋白聚积;(3)抑制视网膜母细胞瘤蛋白(PRb)磷酸化,细胞增殖是多阶段多因素参与的有序调节过程。细胞有G0期进入G1期,经S、G2、M期完成细胞分裂。细胞周期素和CDK调控细胞周期,CDK作为催化亚基,周期素作为调节亚基,调节细胞周期进程。真核细胞周期素分为A、B、C、D、E五大类,分别在细胞周期不同时期积累,激活CDK及相关的蛋白激酶,使之具有特定蛋白激酶活性。细胞周期完成依赖于周期素合成,已知周期素C、D、E在G1期表达和起作用,调节由G1期进入S期,周期素A、B分别在S期后期G2起作用。

6. p21、TGF- β 在肾脏疾病中的作用

6.1 体外研究

Dianel等[9]发现培养的MC经基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)抑制剂干预后,p21表达增加,细胞增殖受抑制,细胞凋亡水平增加。Pippin等[10]通过体内外实验发现亚致死量补体C5b9可导致足细胞DNA损伤增加,足细胞活化,p21表达增加。同时在体内外实验也均发现高糖环境可引起MC和小管上皮细胞的肥大,TGF- β 和p21在其中起重要作用[11]。Danesh等[12]研究发现高糖环境下MC增殖增加,p21表达则降低,斯伐他汀干预后p21表达增加,而MC增殖水平降低。在培养的肾小球系膜细胞中,TGF- β 1能上调p21表达[27]。

6.2 体内研究

6.2.1 动物模型

Terada等[13]发现抗基底膜肾小球肾炎大鼠模型肾小球p21处于低表达,系膜增殖,新月体形成,用激素干预后p21的表达增加,系膜增殖和新月体形成减轻。也有研究认为p21与细胞增殖呈正相关,如Lang等[14]研究发现生长因子PDGF可使MC的cyclinD1表达增加,促进细胞增殖,同时也使p21表达增加,而用cyclinD1的反义寡核苷酸处理则使PDGF诱导的cyclinD1和p21表达降低,同时细胞增殖明显受抑。Ma等[15]制作5/6肾大部切除模型,用过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR γ)激动剂曲格列酮(troglitazone)干预,可使肾小球细胞增殖水平较未干预组降低,同时有p21mRNA水平的降低,肾小球和肾小管TGF- β mRNA也降低。以上提示p21通过对MC增殖的调控,影响肾小球肾炎发病。足细胞受到损伤后发生不完全的增殖反应,可能参与多种肾小球疾病进行性肾小球硬化。Kim等[16]的研究证明p21在实验性肾小球肾炎中可抑制足细胞增殖,p21基因敲除(p21 $^{-/-}$)小鼠发生肾小球肾炎时足细胞增殖增加,ECM积聚较多,肾功能下降也较明显。Petermann等[17]发现机械牵张刺激使足细胞DNA合成减少,增殖水平下降,同时有p21的表达上调;相反,机械牵张刺激不能降低p21 $^{-/-}$ 足细胞的增殖水平。推测p21调节足细胞对外界损伤刺激的反应,从而参与进行性肾小球硬化的发生发展。Shankland等[18]发现静止状态的足细胞无p21表达,在足细胞发生增殖的肾小球肾炎则有p21表达。提示p21在足细胞的细胞周期调控中可能有多重作用。Grande等[19]研究发现TGF- β 基因敲除的肾小管上皮细胞较野生型增殖增加,p21表达下调,ECM合成减少。Hughes等[5]发现在单侧输尿管梗阻(unilateral ureteric obstruction, UUO)动物模型中,p21 $^{-/-}$ 和p21 $^{+/+}$ 动物肾小管上皮细胞的增殖和凋亡无明显差别,但p21 $^{-/-}$ 动物较p21 $^{+/+}$ 的间质细胞、肌成纤维细胞增殖增加,表明p21对于UUO动物模型肾小管上皮细胞的增殖和凋亡的调控无明显作用,而对于早期的肌成纤维细胞增殖有抑制作用。Al-Douahji等[20]发现糖尿病动物模型中p21 $^{+/+}$ 动物有明显的肾小球肥大,p21 $^{-/-}$ 动物则无明显的肾小球肥大。吴永贵[21]等在给予ACE抑制剂苯那普利治疗糖尿病肾病大鼠后发现ACEI能抑制糖尿病状态下肾皮质增加的TGF β mRNA和蛋白表达,此外它对糖尿病肾皮质p21CIP1蛋白表达也有抑制作用。Lin等[22]发现角蛋白中间丝KIF3A蛋白在纤毛形成中起一定作用,肾小管上皮细胞KIF3A蛋白活性抑制时可见肾脏囊泡形成,囊泡内皮细胞增殖和凋亡水平升高,且p21表达水平受抑制。与多囊肾有关的基因PKD1、PKD2突变是多囊肾发生的重要因素,Bhunja等[23]发现正常情况下PKD1、PKD2基因产物活化JAK-STAT通路,使p21表达上调从而防止多囊肾的发生,PKD1基因突变的小鼠出现STAT1磷酸化水平降低和p21表达水平降低,细胞生长失控。Megyesi等[24]研究发现急性肾衰时,正常情况下处于静息状态的肾脏细胞进入细胞周期,发生增殖,小管节段细胞周期抑制蛋白表达增加。顺铂、肾缺血再灌注损伤或输尿管梗阻引起的急性肾衰模型中p21mRNA和蛋白表达均增加[25],p21 $^{-/-}$ 小鼠较正常鼠发生急性肾衰后出现更加广泛的

肾脏细胞坏死。一般认为p21通过抑制细胞周期运转,使细胞有足够时间修复损伤的DNA,维持细胞遗传信息的稳定性,减轻肾脏细胞损伤,发挥肾脏保护作用。Megyesi等[26]通过肾大部切除方法制作慢性肾衰竭动物模型,发现p21^{-/-}小鼠并未发展为慢性肾衰,残余肾组织有显著的增生性反应,推测可能部分肾脏切除后,p21调节增生和肥大之间的平衡,影响慢性肾衰的进展,提示p21表达的调节可以影响终末期肾病的进展。

6.2.2 人体研究

狼疮性肾炎(LN)是免疫复合物介导性肾炎,其主要病理学改变之一是系膜细胞等肾固有细胞的过度增生。肾小球细胞过度增生及细胞外基质增多,导致肾小球纤维化,使LN病情不断恶化。近年研究发现,可能由于系膜细胞溶解或增殖失调使DNA发生损伤,导致LN患者肾组织中p53表达增高[27, 28], p53促进p21表达,在一定程度上反馈性地抑制肾小球细胞增殖。同时,在人类增殖性LN肾组织中, TGF- β 1表达增高有关。系膜细胞核抗原(PCNA)是细胞增殖的标志之一, p21可通过抑制PCNA来调控周期。有研究表明, LN肾组织PCNA表达显著高于正常对照肾组织,且通过相关分析发现, LN肾组织中肾小球p21阳性细胞数与PCNA阳性细胞数和肾小球总细胞数成负相关,进一步提示p21参与LN肾小球细胞增生的调控。PCNA途径可能使p21参与调控肾小球细胞增生的机制之一[29]。

7. 结论

目前关于细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p21在肾脏病中所起的作用作为一研究热点正受到重视,许多研究表明p21可能参与增殖性肾小球肾炎的发病,可能与人类肾小球疾病中小管间质病变密切相关,并且TGF- β 1能上调p21表达,有研究提示ACEI类药物、血管紧张素-II受体拮抗剂的肾脏保护作用于纠正肾组织细胞周期紊乱有一定关系。Western杂交显示苯那普利可以抑制早期糖尿病大鼠p21蛋白的高表达;ACEI在减轻肾梗阻引起的肾脏进行性纤维化的同时,可以明显降低p21的表达。但在这方面研究尚少,有待进一步证实。中药某些成分对细胞周期有无直接作用,尚缺乏证据。总之,细胞周期调控蛋白p21与多种肾脏疾病中细胞增殖和凋亡有关,深入研究p21在肾脏疾病中的作用有助于增加我们对肾脏疾病发病机制的认识,p21表达的调控可能影响肾脏疾病进展,为肾脏疾病的防治提供新的途径。

参考文献


- [1] Hunter T, Pines J. cyclinD and CDK inhibitors come of age [J]. 1994, 79(8):573~582
- [2] Zhou p, Jiang W. Weghorst CM. et al. Overexpression of cyclinD1, enhances gene amplification [J]. Cancer Res. 1996, 56(1):36~39
- [3] Sharma K, Ziyadeh FN. Diabetes, 1995, 44:1139
- [4] Daniel C, Duffield J, Brunner T, et al. Matrix metalloproteinase inhibitors cause cell cycle arrest and apoptosis in glomerular mesangial cells. J Pharmacol Exp Ther, 2001, 297(1), 57~68
- [5] Huguhes J, Brown P, Shankland SJ. Cyclin kinase inhibitor p21CIP1/WAF1 limits interstitial cell proliferation following ureteric obstruction. AM J Physiol, 1999, 277(6 Pt2), F948~F956
- [6] Sharma Kand Ziyadeh FN, Am J Physiol, 1994, 266:829~842
- [7] Kusumoto M, Ogawa T, Mizumoto K, et al. Adenovirus-mediated p53 gene transduction inhibits telomerase activity independent of its effects on cell cycle arrest and apoptosis in human pancreatic cancer cells. Clin Cancer Res, 1999, 5(8), 2140~2147
- [8] 邹敏书, TGF- β 肾小球系膜增殖或抑制中的调节机制, 国外医学儿科学分册, 2001, 28(3): 138
- [9] Daniel C, Duffield J, Brunner T, et al. Matrix metalloproteinase inhibitors cause cell cycle arrest and apoptosis in glomerular mesangial cells. J Pharmacol Exp Ther, 2001, 297(1), 57~68
- [10] Pippin JW, Durvasula R, Petermann A, et al. DNA damage is a novel response to sublytic complement C5b9 induced injury in podocytes. J Clin Invest, 2003, 111(6), 877~885
- [11] Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. Kidney Int, 1999, 56(2), 393~405


- [12] Danesh FR, Sadeghi MM, Amro N, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of Rho GTPase/p21 signaling pathway: Implications for diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(12), 8301~8305
- [13] Terada Y, Okado T, Inoshita S, et al. Glucocorticoids stimulate p21(CIP1) in mesangial cells and in anti-GBM glomerulonephritis. *Kidney Int*, 2001, 59(5), 1706~1716
- [14] Lang S, Hartner A, Sterzel RB, et al. Requirement of cyclinD1 in mesangial cell mitogenesis. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(8), 1398~1408
- [15] Ma LJ, Mareantoni C, Linton MF, et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma agonist troglitazone protects against nondiabetic glomerulosclerosis in rats. *Kidney Int*, 2001, 59(5), 1899~1910
- [16] Kim YG, Alpers CE, Brugarolas J, et al. The cyclin kinase inhibitor p21CIP1/WAF1 limits glomerular epithelial cell proliferation in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1999, 55(6), 2349~2361
- [17] Petermann AT, Hiromura K, Blonski M, et al. Mechanical stress reduces podocyte proliferation in vitro. *Kidney Int*, 2002, 61(1), 40~50
- [18] Shankland SJ, Eitner F, Hudkins KL, et al. Differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in human glomerular disease: role in podocyte proliferation and maturation. *Kidney Int*, 2000, 58(2), 674~683
- [19] Grande JP, Warner GM, Walker HJ, et al. TGF-beta1 is an autocrine mediator of renal tubular epithelial cell growth and collagen IV production. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2002, 227(3), 171~181
- [20] Al-Douhaji M, Brugarolas J, Brown PA, et al. The cyclin kinase inhibitor p21WAF1/CIP1 is required for glomerular hypertrophy in experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 1999, 56(5), 1691~1699
- [21] 吴永贵, 林善琰, ACE抑制剂对糖尿病大鼠早期肾脏肥大的抑制作用及机制, *中国药理学通报*, 2003, 19(3):298~302
- [22] Lin F, Hiesberger T, Cordes K, et al. Kidney-specific inactivation of the KIF3A subunit of kinesin-II inhibits renal ciliogenesis and produces polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(9), 5286~5291
- [23] Bhunia AK, Piontek K, Boletta A, et al. PKD1 induces p21(waf1) and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK-STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. *Cell*, 2002, 109(2), 157~168
- [24] Megyesi J, Andrade L, Vieira JM Jr, et al. Coordination of the cell cycle is an important determinant of the syndrome of acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(4), F810~F816
- [25] Megyesi J, Andrade L, Vieira JM Jr, et al. Positive effect of the induction of p21 WAF1/CIP1 on the course of ischemic acute renal failure. *Kidney Int*, 2001, 60(6), 2164~2172
- [26] Megyesi J, Price PM, Tamayo E, et al. The lack of a functional p21(WAF1/CIP1) gene ameliorates progression to chronic renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(19), 10830~10835
- [27] Stuart JS. Cell-cyclin control and renal disease. *Kidney Int*, 1997, 52:294~308
- [28] Takemura T, Okada M, Akano N, et al. Proto-oncogene expression in human glomerular disease. *J Pathol*, 1996, 178:343~351


[29]陈雄辉, 余学清, 等, 细胞周期抑制蛋白p21cip1在狼疮肾炎肾组织中的表达及其意义, 中华肾脏病杂志, 2002, 18: 19~20

相关链接

[\[更多信息\]](#)

 [叶传蕙教授治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿的经验](#)

 [刘玉宁-陈以平教授治疗肾病临床经验探讨之二
\(摘要\)](#)

 [邓跃毅-尿液蛋白质组学在肾脏病研究中的应用](#)

 [梁萌-抗生素在连续性血液净化中的运用](#)

 [方敬爱-结肠透析疗法](#)

 [谢院生-从发病机制探讨IgA 肾病的治疗](#)

专家评论

[\[查看专家评论\]](#)

用户名:

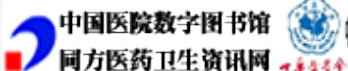
*

密码:

*

发送

友情链接



中华医学会-科索公司



中华医学音像出版社



登陆总数:

[网站简介](#) · [广告服务](#) · [招聘信息](#) · [网站律师](#) · [在线答疑](#) · [网站申明](#) · [联系我们](#)

中国中西医结合肾脏病网 版权所有 *本站信息仅供参考 不能作为诊断及医疗的依据*