

文章编号: 1004-0374(2011)04-0335-07

## 细胞衰老与细胞自噬的生物学关联及其意义

蔡世忠, 王亚平\*

(重庆医科大学干细胞与组织工程研究室, 组织学与胚胎学教研室, 重庆 400016)

**摘要:** 细胞衰老是指细胞生理功能的衰减, 包括增殖能力下降、细胞周期停滞、对促凋亡应激不敏感、衰老相关基因和蛋白表达增加, 伴有形态学衰老改变, 渐趋死亡的现象, 其至少可分为复制性衰老和应激诱导的衰老。细胞自噬属于细胞“自食”现象, 是细胞依赖溶酶体的分解代谢过程, 能降解受损蛋白、衰老或损伤的细胞器等细胞结构, 可被多种应激所触发。细胞自噬的典型特征是形成自噬体并呈递给溶酶体, 该过程在蛋白质和细胞器质量控制中起基础作用并维持了细胞能量的稳态。最新研究表明, 自噬与细胞衰老密切相关, 参与蛋白酶和自噬相关调节的 BAG 蛋白家族中 BAG3/BAG1 比值在复制性衰老时增高, 且 BAG3 在细胞衰老时能介导自噬的激活。在 Ras 诱导的细胞衰老进程中亦可观察到较高的自噬活性。再者, 自噬作为生物机体抗衰老的效应因子的遗传学证据已在低等真核生物中发现。还有研究证实, 作为人类精液主要组分的亚精胺能够触发组蛋白 H3 脱乙酰基作用, 此改变上调了自噬相关转录物的表达, 继而引发自噬活性增强, 从而延缓了多种细胞的衰老进程。另有研究显示, 在 P53/Arf 的正常调节下, 小鼠的衰老进程得以延缓, 而 Arf 在细胞自噬过程的调节中亦是不可或缺的。总之, 自噬活性的改变影响细胞衰老进程并可作为细胞衰老新的效应机理。

**关键词:** 细胞衰老; 自噬; 衰老机制; 生物学关联

**中图分类号:** Q255; R339.38 **文献标识码:** A

## Biological relevancy and its significance of cellular senescence and autophagy

CAI Shi-Zhong, WANG Ya-Ping\*

(Laboratory of Stem Cells and Tissue Engineering, Department of Histology and Embryology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** Cellular senescence is defined as cell cycle arrest, death approaching, limited capacity to proliferate, altered responsiveness to apoptosis stimuli, altered senescence associated gene expression, remarkable morphologic transformation *in vitro*. There are at least two types of cellular senescence: replicative senescence and stress-induced senescence. Autophagy is “self eating” phenomenon, and also the catabolism, which is depended on lysosomes and has the role of cleaning up damaged proteins and senescent or damaged organelle, can be triggered by diverse stimulus, and autophagy is characterized by the formation of autophagosomes, which plays a basally active role in the quality control of proteins or organelles and the maintenance of cell energy homeostasis. More recently, it has been demonstrated that autophagy plays a very indispensable role in cellular senescence. The members of the BAG protein family regulate the proteasomal and autophagic signaling pathway, and that the ratio of BAG3/BAG1 is elevated during cell replicative senescence. Obviously, BAG3 mediates the activation of autophagy in the processes of cellular senescence. It also can be observed that autophagy is highly activated in Ras-induced senescent cells. Furthermore, genetic evidence of autophagy as an anti-age effector has been provided in lower eukaryotes. Spermidine is the major component of human sperm and can trigger deacetylation of histone H3. The altered

收稿日期: 2010-09-14; 修回日期: 2010-10-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(30973818); 重庆市科委自然科学基金重点项目(2009BA5038)

\*通讯作者: E-mail: ypwangcq@yahoo.com.cn; Tel: 023-68485968

acetylation status of the chromatin leads to significant upregulation of various autophagy-related transcripts, results in triggering autophagy and enhancing longevity. Other studies suggest that p53 and its positive regulator, Arf (the so-called super-p53/Arf) exhibit resisted aging under their normal gene regulation. It is exciting that Arf can also positively modulate autophagy. Conceivably, autophagy contributes to cellular senescence establishment and is an effector mechanism of cellular senescence.

**Key words:** cellular senescence; autophagy; senescence mechanism; biological relevancy

衰老 (senescence, aging) 是生物体必经之途, 是生命的表现形式, 亦是生物界普遍规律。细胞作为生物体结构和功能的基本单位, 其衰老体现着生命的进程。细胞衰老 (cellular senescence) 是指细胞生理功能的衰减, 包括增殖能力下降、细胞周期停滞、对促凋亡应激原不敏感、衰老相关基因和蛋白表达增加, 并伴有形态学的衰老改变, 且渐趋于死亡的现象。简言之, 至少有两种类型的衰老遏制了细胞增殖, 即复制性衰老 (replicative senescence, RS) 和应激诱导的衰老 (stress-induced senescence, SIS)。前者归因于端粒 DNA 的缩短; 后者则由不同应激原引起, 譬如 DNA 损伤、染色质破坏、氧化应激损伤、癌基因激活等。细胞衰老所致的细胞增殖受阻且使其处于极其稳定的细胞周期停滞状态也可视为正常细胞的必死性和肿瘤细胞的永生之间基本特征的差异。

自噬 (autophagy) 则属于依赖溶酶体的细胞分解代谢过程, 能降解受损蛋白质、衰老或损伤的细胞器等细胞结构, 可被不同应激原所触发。因发现溶酶体而获得 1974 年度诺贝尔生理学或医学奖的比利时学者 Christian de Duve 在 20 世纪 50 年代通过电镜观察到自噬体 (autophagosome) 结构, 并且在 1963 年溶酶体国际会议 (Ciba Foundation Symposium on Lysosomes) 上首次提出了“自噬”的概念。自噬是最近鉴别的新的衰老相关机制, 在衰老进程中, 细胞自噬作用呈下调趋势, 不同因素诱导的自噬作用增强是多种真核生物寿命延长所必需的, 是衰老相关的极其重要的调节机制。在细胞受多种应激后不同效应上有着不同的影响: 例如对代谢废物循环、细胞存活和蛋白质表达等的调节作用。

## 1 概述

### 1.1 细胞自噬

自噬是细胞内一种“自食 (self-eating)”现象, 细胞凋亡属“自杀 (self-killing)”现象, 细胞坏死则属于“他杀 (homicide)”现象。自噬与凋亡可有相

同的刺激因素和调节蛋白, 但触发阈值和方式有别, 如何转换和协调目前未知。自噬受多基因调控且具进化保守性, 以在细胞质中形成双层膜结构的囊泡为典型特征, 该囊泡即自噬体, 它包裹了部分胞质和细胞内需降解的细胞器、蛋白质等, 并与内涵体 (endosome) 形成所谓的自噬内涵体 (amphisomes), 最后与溶酶体融合形成自噬溶酶体 (autophagolysosome), 降解其所包裹的内容物, 以实现细胞的物质和能量的稳态以及细胞器的更新<sup>[1]</sup>, 自噬在细胞蛋白质和细胞器质量控制中起着基础性作用。对于自噬体膜结构的来源, 最新研究认为, 其主要是由内质网和高尔基体重新组装而成<sup>[2]</sup>。此外, 自噬还在对不同病原体所产生的先天性、适应性免疫应答中起作用<sup>[3]</sup>。再者, 自噬在代谢毒性或其他细胞毒性因素作用下可被上调。然而, 自噬在细胞对应激原的应答中的确切作用尚未明了。

自噬能调整细胞在应激条件下的存活能力, 而且最新研究结果将自噬与另一个重要的应激反应联系起来, 即细胞衰老<sup>[4-6]</sup>。两者在功能上的联系是有限的, 即使它们似乎共同被包含于一些概念性特征: 两者均可与细胞凋亡作为交变性的生存表型, 并且两者同属病理生理学概念, 例如肿瘤和衰老。这里我们主要讨论的是细胞衰老与自噬的关系, 以及这种新的联系与肿瘤发生和细胞衰老的相关性。

自噬检测的金标准是通过电镜看到膜状结构的自噬体以及其他相关亚细胞结构。应用最广泛的方法是蛋白印迹检测自噬标志物 LC3 的转换 (LC3-II/LC3-I) 以及荧光显微镜检测 LC3 点状聚集物的形成。由于 LC3 本身也最终经溶酶体降解, 因此需要结合一些溶酶体抑制剂联合检测。此外, 有研究证实了非 LC3 依赖性途径的自噬。毫无疑问, 随着研究的深入, 自噬的调节机制会越发显得千头万绪, 纷繁复杂。

### 1.2 细胞衰老

细胞衰老这一术语最早是描述人二倍体成纤维细胞 (human diploid fibroblasts, HDFs) 在培养中由

于复制能力衰竭导致的细胞周期的“不可逆”停滞状态, 与之形成鲜明对比的是“快速可逆性”静止状态。此“复制能力衰竭”归因于端粒缩短所至的界限(即 Hayflick 界限), 后者触发了持续性的 DNA 损伤效应和基因组的不稳定性。已有证据表明, 致癌性应激可引发细胞衰老, 即癌基因诱导的衰老 (oncogene-induced senescence, OIS) 及其他细胞毒性应激引发的衰老可呈急性发生。因此, 衰老可归结为应激敏感性的细胞表型改变。

尽管单一的决定性的细胞衰老标志仍未发现, 但是近年来通过体内细胞衰老的研究逐渐发现了一些可靠的标志<sup>[7]</sup>。例如 p53、p16 或 Rb, 这些肿瘤抑制因子调节途径蕴含于衰老进程, 已被广泛认可, 但衰老的确切的调节机制仍未阐明。衰老表型的差异取决于应激原和细胞类型的不同。为解释细胞衰老表型的多样性, 有人提出细胞衰老是集合性表型并包含于多种效应机理之中<sup>[8]</sup>。此领域相继的研究表明, 诸如表观遗传学调节、DNA 损伤反应、分泌程序调节<sup>[9-15]</sup>, 以及最近发现的自噬的调节都参与了细胞衰老的调控。

## 2 细胞自噬与细胞衰老

由于细胞毒性应激的诱导, 细胞可走向凋亡或衰老, 其命运去向取决于细胞和组织的微环境的差异, 例如细胞或组织类型差异、遗传背景相左等。能够触发细胞凋亡或衰老的应激原亦可导致细胞自噬的发生。应激(代谢性或遗传毒性的)诱导的自噬具有促细胞存活效应。然而, 在特定的环境中, 自噬作为“双刃剑”同样也可变为细胞死亡机制(即 II 型细胞死亡, 细胞凋亡属 I 型细胞死亡), 尽管自噬引起的细胞死亡和存活的双重效应是可被调和的, 但尚存争议。然而, 通过对不同实验模型的全面研究证实: 细胞凋亡和自噬间存在功能性的联系<sup>[16]</sup>。通过比较细胞衰老和自噬, 两者的联系有局限性。自噬不但有促细胞存活的作用, 而且可作为调节细胞凋亡与衰老的开关<sup>[6]</sup>。例如, 晚期糖基化终产物 (advanced glycation endproducts, AGEs) 作为非酶促反应生成的糖基化蛋白能在内皮细胞内导致细胞毒性反应, AGEs 暴露的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 是糖尿病血管病变的体外模型, 培养中的人脐静脉内皮细胞对于 AGEs 的主要反应是凋亡。然而, 此中幸存下来的细胞则走向衰老。在这种背景下, 自噬在凋亡之后被短暂地激活。对自噬的药理学抑制加速了凋

亡过程中细胞的死亡并伴有衰老效应的衰减。因此细胞自噬在一定程度上是细胞存活的促进因素并能扭转细胞凋亡的命运。

衰老与自噬间更直接的联系表现在人二倍体成纤维细胞复制性衰老的最新研究<sup>[4]</sup>。BAG(Bcl-2-associated athanogene) 蛋白家族成员可与 Hsc/HSP70 的分子伴侣结合, 藉此完成蛋白质质量调控。Gamerdinger 等<sup>[4]</sup>发现 BAG1 和 BAG3 可分别参与蛋白酶和自噬的相关调节途径, 并且 BAG3/BAG1 的比值在复制性衰老时是增高的。BAG3 在复制性衰老中能够介导细胞自噬的激活, 此过程需联合 p62/SQSTM1, 而后者需与泛素和 LC3(哺乳动物同源基因为 *atg8*) 结合。因此, 在细胞复制性衰老进程中, 对泛素化蛋白质降解的调节实现了其从蛋白酶体到自噬的转换。可见, 细胞的自噬作用可能在不能被蛋白酶处理的受损蛋白质的循环回收中起重要作用。

## 3 细胞自噬可作为细胞衰老效应机理

细胞自噬积极地促进了细胞衰老的进程, 而非只清理代谢废物。细胞衰老是累进性表现, 但其进程或可呈急性动态经过, 如 OIS 尤为显著。受癌基因(如 Ras)中功能获得性突变或抑癌基因(如 PTEN)中功能缺失性突变引起的最初的有丝分裂异常事件的影响, 进而导致了肿瘤的发生。然而, 过早衰老 (pro-senescence) 的效应因子也被触发并抵抗致癌活性。此过程原本是在细胞培养中提出, 但是在体内实验中, 一些肿瘤在恶变之前同样如此。

对过早衰老效应因子的触发过程是典型的延迟反应。为验证细胞自噬是否在癌基因诱导的衰老中启动和在何时启动, 可以利用 Ras 诱导的 HDFs 模型, 后者可重现体内 OIS 的动态过程。在此体系中, 模型细胞首先呈现突发性增殖(其分裂期发生在 Ras 诱导后的 0~2 d), 第 2~4 d 则属于过渡期, 第 5~6 d 遂进入衰老期。在 Ras 诱导的衰老细胞中可明显观察到高活性的细胞自噬活动, 对自噬的触发作用发生在过渡期。显而易见, 启动细胞自噬并非癌基因 Ras 的最初效应。事实上, 通过 E1A(一种“永生抗癌基因”)与 Ras 共表达的旁路途径诱导 OIS 时, 未见细胞自噬的启动。再者, 细胞自噬直接引发细胞的 OIS 表型, 形成了导致衰老的途径, 这是通过对 *atg5*、*atg8* 这些自噬必需基因的研究得知的。细胞衰老过程中自噬是否激活并不限于细胞培养体系。自噬体可在经化学方法诱导的小鼠皮肤乳头状

瘤 (chemically induced skin papillomas) 中富集, 该肿瘤细胞可视为 OIS 的体内模型, 这个模型中大于 90% 的肿瘤细胞具有原癌基因突变但癌变鲜见。从肿瘤的增殖层 (基底层) 到衰老层 (基底层以上) 之间属于过渡区域, 自噬体的富集点在过渡区域呈典型的交叠状<sup>[4]</sup>。那么, 自噬何以促成衰老呢? 在上述的过渡期, 细胞在形态学和生理学上会发生变化, 包括基因表达和物质代谢两个方面。除了基因转录调节, 有效的蛋白质转换可能对此剧烈转变的实现也是不可或缺的, 尤其在致癌性应激的急性事件中。

#### 4 细胞自噬和细胞衰老的分泌表型

衰老细胞能够分泌大量蛋白质, 已是不争的事实。其中囊括了可作为细胞衰老标志物的金属蛋白酶 (metalloprotease) 和纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1)。除了细胞微环境的影响, 近年来一系列极具潜力的研究显示: 分泌性蛋白可通过自分泌和旁分泌两种方式强化衰老进程, 初步确立了细胞衰老相关的分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP), 并可作为新的细胞衰老效应机理<sup>[12-15]</sup>。IL-6 和 IL-8 是 SASP 的主要组分, 它们分别是病理学中所熟知的致炎细胞因子和趋化因子。IL-6 和 IL-8 在 Ras 诱导的 HDFs 衰老进程中的表达显著上调, 且在抑制了 *atg5* 和 *atg7* 的表达之后出现了 IL-6/8 表达上调的延缓。可以推测, 自噬促进了 IL-6/8 的合成。这种通过活跃的自噬而实现的快速蛋白质转换或许促进了 SASP 相关因子的循环。事实上, 在 Ras 诱导的衰老细胞中普通蛋白质的合成亦可被激活。无独有偶, 研究发现蛋白酶降解系统是合成蛋白质关键的氨基酸来源, 尤其是在必需氨基酸的供给受限时。如前所述, 经蛋白酶的蛋白质降解和经自噬的蛋白质降解间的平衡在复制性衰老中向自噬方向倾斜。是否 BAG3 介导的蛋白质降解系统 (发生在复制性衰老中) 适用于更急剧和动态的 OIS 中, 有待探讨。毋庸赘述, 如上表明被定义为细胞自主机制的自噬可能具有细胞微环境的调节作用, 这或可归属衰老细胞的非自主功能。

#### 5 细胞衰老进程中自噬相关的负反馈调节

PI3K 途径可被 Ras 激活, 是 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 直接激活的结果。mTORC1 是自噬体形成过程中的负性调节因子。自噬在 Ras 诱导的衰老

中是如何被启动的? 近来被鉴定的 OIS 的效应机理作为 PI3K 负反馈调节信号途径, 可作为备选机制<sup>[17]</sup>。Courtois-Cox 等<sup>[1]</sup>证实: 大量有活性的 Ras 及其下游效应因子 Raf 能引起 Ras/PI3K 途径的全面负反馈调节的形成。在 Ras 诱导的衰老中, M 期之后 mTORC1 的活性抑制, 在过渡期失活, 而此时自噬是激活的。

这种负反馈机制不但影响到 mTORC1, 且还影响第 2 个 mTOR 复合物 (mTORC2), 后者在 Ser473 磷酸化 AKT, 而 AKT 能反向调节转录因子 FoxO3, 已被证实可以调节自噬相关基因<sup>[18,19]</sup>。影响 mTOR 信号的相似的负反馈调节环路同样存在于 DNA 损伤诱导的细胞衰老中, 但不包括 M 期细胞。因此, mTOR 失活不仅限于 OIS, 还可能与其他衰老表型广泛联系。作为促使细胞存活的因素, 自噬或许有致癌活性, 然而一些小鼠模型显示其具有肿瘤抑制作用: Beclin-1 是一种单倍体形成不足型肿瘤抑制因子, 敲除了 *atg4C* 的小鼠有成瘤倾向<sup>[20-22]</sup>。自噬在衰老中的作用与其在肿瘤中的作用相反。自噬的作用依赖于肿瘤发生的进程, 在肿瘤发生的初期, 自噬通过促进细胞衰老而实现肿瘤抑制作用; 然而在肿瘤完全形成之后, 其促细胞存活的效应占主导地位。

#### 6 细胞衰老与自噬过程中 SA- $\beta$ -gal 活性

在细胞和动物衰老相关的研究中, 应用最广泛的组织或细胞衰老标志当属衰老相关  $\beta$ -半乳糖苷酶 (senescence-associated- $\beta$ -galactosidase, SA- $\beta$ -gal) 活性的检测 (最适酸性 pH 条件下, 实验中常将 pH 6 作为参考值)。尽管其与细胞衰老的本质联系仍未完全阐明, 但从其实验验证开始, 作为衰老标志已有很长时间, 而近来研究显示其可能是溶酶体酶 (GLB1) 活性的结果<sup>[23]</sup>。自噬相关蛋白质的降解机制包括两个方面, 即细胞自噬体的形成途径和溶酶体途径, 既往研究资料表明, 多个基因参与了这两种机制, 比如 GLB1 在过渡期到衰老期的过程中的表达是上调的。诚然, SA- $\beta$ -gal 活性增强与自噬的激活在 Ras 诱导的细胞衰老中是密切相关的。然而, 正如我们所知, 在 Ras 诱导的细胞衰老中, SA- $\beta$ -gal 活性在有效地排除了 ATG5 和 ATG7 的影响后得到了适度的抑制, 尽管在衰老中无自噬体形成的情况下溶酶体激活的重要性尚未知晓。SA- $\beta$ -gal 可能至少在一定程度上反映了细胞对于应激刺激敏感的自噬的激活情况。

## 7 细胞衰老与细胞自噬的生物学关联

细胞衰老常被描述为机体老化的缩影<sup>[24]</sup>。在细胞培养中发现, 来源于老年人或过早衰老综合征患者的细胞衰老的发生早于来自年轻或健康人的细胞。然而, 对于衰老原因缺少直接证据<sup>[25]</sup>。研究证实不同器官组织干/祖细胞区域的衰老细胞呈年龄依赖性积累, 这表明细胞衰老削弱了组织细胞内环境稳态的维持能力, 进而促使了细胞衰老的发生<sup>[26-28]</sup>。

关于衰老的经典观点认为衰老是由细胞中功能受损的大分子、自由基等细胞内外环境的有害因素积累所致, 尤其是在永久性细胞(permanent cells)中, 如神经细胞、骨骼肌和心肌细胞。机体衰老中自噬活性衰减的观点现已逐步被认可, 并且功能损伤的生物大分子和细胞器的积累在年龄相关症状中有重要作用。再者, 在不同物种中延长寿命的实验条件与自噬的激活呈现一致性。这些条件包括饮食限制和胰岛素的负性调节以及mTOR信号通路。同样地, 自噬作为抗年龄相关性衰老效应因子的遗传学证据及其重要性也在低等真核生物中发现<sup>[29-31]</sup>。例如, 在线虫中研究发现, 自噬在延长其寿命中是必需的, 通过胰岛素样信号通路中一个功能缺失型突变得以实现。最近研究表明, 用雷帕霉素(rapamycin)<sup>[32]</sup>、白藜芦醇(resveratrol)<sup>[33]</sup>等mTOR抑制剂可使生命晚期的小鼠寿命延长, 并且可以观测到细胞自噬活性的显著增强。

奥地利学者Eisenberg等<sup>[34]</sup>发现, 亚精胺(spermidine)作为人类精液的主要组分, 能有效地抑制衰老小鼠体内的氧化应激反应。在衰老的酵母菌内, 亚精胺可通过抑制组蛋白乙酰转移酶(HAT)活性而触发组蛋白H3的渐进性脱乙酰基作用, 进而避免了氧化应激和细胞坏死的发生。相反地, 通过排除内生性多胺的影响可导致超乙酰化、活性氧簇的产生、过早坏死和生存期缩短。这种染色质乙酰化状态的改变显著地上调了多种自噬相关的转录物, 并在酵母菌、蝇类、蠕虫和人类免疫细胞内触发自噬活性的增强, 能显著地延长其寿命, 增强自噬对多胺诱导的坏死抑制和增进存活能力。

自然发生的年龄相关性衰老细胞应激积累(尤其是氧化应激)作用相当缓和并呈长期性, 这与导致年龄相关疾病(如肿瘤、神经退行性疾病、血管疾病)的急性细胞毒性应激不同。可想而知, 自噬通过抵抗较轻损伤积累(非长期应激状态)<sup>[35-38]</sup>和

促进损伤细胞衰老这两种方式维持内环境稳态。因此, 应激反应性自噬的影响可能因细胞受应激的方式不同而改变。

Matheu等<sup>[39]</sup>在关于应激反应基因p53/Arf的研究中观察到一个相似的例子。该研究中, 携带了附加的等位基因包括p53及其正向调节因子Arf并在其正常调节功能下(所谓的super-p53/Arf), 小鼠显示出衰老的延缓。正如我们所知, p53/Arf的抗衰老效应并非依赖其抑制肿瘤的活性。因此, 轻微增加正常生理功能下的抗衰老因子p53/Arf对衰老是有益的。然而, 携带结构活性形式的p53的小鼠则显示出提前衰老。资料显示p53依赖的抗氧化过程对延缓p53/Arf小鼠的衰老十分重要, 有趣的是, Arf亦可调节细胞自噬<sup>[40]</sup>。

对于自噬活性的年龄相关性代谢变化, 已在大鼠肝脏有过很多研究。然而, 细胞毒性应激敏感的自噬作为其急性形式是否在衰老动物中也有衰减, 尚未明晰。事实上, Gamberdinger等<sup>[41]</sup>的研究中发现, BAG3介导的自噬活性出现在老年小鼠的神经细胞而非星形胶质细胞中, 这与HDFs的复制性衰老相似。因此, 应激敏感的自噬在老年动物至少是一些细胞或组织类型中的发生机制可能是完整的。考虑到干细胞衰老和机体衰老间的功能联系, 在干/祖细胞区域观测应激诱导的年龄依赖性自噬发生能力或将有重要意义。

自噬和被称为“死亡之吻”的泛素蛋白酶系统是真核细胞主要的蛋白质降解通道, 细胞自噬长期以来被视作一种随机的细胞质降解体系, 但是泛素作为一种选择性细胞自噬的特异性因子的观点逐渐被认可。最近的研究也表明: 在蛋白酶体介导降解作用与选择性细胞自噬之间, 存在着密切的关联。在自噬相关的泛素受体的进化的研究基础上, 该课题组提出了针对多细胞生物的泛素依赖性自噬和针对酵母菌的细胞质—空泡靶向途径的共同起源学说<sup>[41]</sup>。这对明晰细胞衰老与自噬的关系不无裨益。

## 8 结语和展望

不同的触发因素, 譬如代谢性或遗传毒性应激原, 均可诱导细胞自噬, 然而自噬对细胞及其微环境的影响则随细胞和微环境的条件改变而变化。细胞自噬与细胞衰老间的生物学关联为阐明衰老机制提供了崭新的研究层面。细胞毒性应激诱导的大量蛋白质降解能促进细胞完整性的维持, 这也改变了细胞的命运, 从而避免其走向凋亡或衰老。同样地,

通过对等地激活蛋白质的合成调节,自噬可以在细胞动态衰老相中影响其蛋白质表达谱。在自噬作用途径的下游可以揭示上述现象的分子基础,即从细胞死亡到其存活或者从蛋白质的质到量的控制,这将为在不同衰老表型中研究细胞自噬复杂效应机理提供可能。此外,自噬对衰老进程的影响也使其治疗潜力初现端倪,适度激活细胞自噬能延缓衰老,并为蛋白沉积性疾病的治疗提供了可供探讨的方向,亚精胺、雷帕霉素、白藜芦醇等可通过诱导自噬作用的增强,明显延长酵母菌、线虫、果蝇、小鼠以及人类免疫细胞的寿命,这为延年益寿的新药开发提供了依据。但是,尤其是在衰老背景下,细胞自噬如何被诱导,何时被启动,哪些细胞被涉及,如何诱导适度自噬,如何寻找自噬可控性的核心调节途径等问题都亟待深入研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*, 2008, 451: 1069-75
- [2] Tooze SA, Yoshimori. The origin of the autophagosomal membrane. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 831-5
- [3] Orvedahl A, Levine B. Eating the enemy within: autophagy in infectious diseases. *Cell Death Differ*, 2009, 16: 57-69
- [4] Young AR, Narita M, Ferreira M, et al. Autophagy mediates the mitotic senescence transition. *Genes Dev*, 2009, 23: 798-803
- [5] Gamerding M, Hajieva P, Kaya AM, et al. Protein quality control during aging involves recruitment of the macroautophagy pathway by BAG3. *EMBO J*, 2009, 28: 889-901
- [6] Patschan S, Chen J, Polotskaia A, et al. Lipid mediators of autophagy in stress-induced premature senescence of endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294: H1119-29
- [7] Prieur A, Peeper D. Cellular senescence *in vivo*: a barrier to tumorigenesis. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20: 150-5
- [8] Narita M. Cellular senescence and chromatin organization. *Br J Cancer*, 2007, 96: 686-91
- [9] Di Micco R, Fumagalli M, Cicalese A, et al. Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication. *Nature*, 2006, 444: 638-42
- [10] Bartkova J, Rezaei N, Liontos M, et al. Oncogene-induced senescence is part of the tumorigenesis barrier imposed by DNA damage checkpoints. *Nature*, 2006, 444: 633-7
- [11] Mallette FA, Gaumont-Leclerc MF, Ferbeyre G. The DNA damage signaling pathway is a critical mediator of oncogene induced senescence. *Genes Dev*, 2007, 21: 43-8
- [12] Kuilman T, Michaloglou C, Vredeveld LCW, et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell*, 2008, 133: 1019-31
- [13] Acosta JC, O'Loughlen A, Banito A, et al. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. *Cell*, 2008, 133: 1006-18
- [14] Wajapeyee N, Serra RW, Zhu X, et al. Oncogenic BRAF induces senescence and apoptosis through pathways mediated by the secreted protein IGFBP7. *Cell*, 2008, 132: 363-74
- [15] Coppe JP, Patil CK, Rodier F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*, 2008, 6(12): e301
- [16] Galluzzi L, Morselli E, Vicencio JM, et al. Life, death and burial: multifaceted impact of autophagy. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36: 786-90
- [17] Courtois-Cox S, Genter Williams SM, Reczek EE, et al. A negative feedback signaling network underlies oncogene-induced senescence. *Cancer Cell*, 2006, 10: 459-72
- [18] Mammucari C, Milan G, Romanello V, et al. FoxO3 controls autophagy in skeletal muscle *in vivo*. *Cell Metab*, 2007, 6: 458-71
- [19] Zhao J, Brault JJ, Schild A, et al. FoxO3 coordinately activates protein degradation by the autophagic/lysosomal and proteasomal pathways in atrophying muscle cells. *Cell Metab*, 2007, 6: 472-83
- [20] Marino G, Salvador-Montoliu N, Fueyo A, et al. Tissue-specific autophagy alterations and increased tumorigenesis in mice deficient in Atg4C/autophagin-3. *J Biol Chem*, 2007, 282: 18573-83
- [21] Karantza-Wadsworth V, Patel S, Kravchuk O, et al. Autophagy mitigates metabolic stress and genome damage in mammary tumorigenesis. *Genes Dev*, 2007, 21: 1621-35
- [22] Mathew R, Karantza-Wadsworth V, White E. Role of autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 961-7
- [23] Lee BY, Han JA, Im JS, et al. Senescence-associated  $\beta$ -galactosidase is lysosomal  $\beta$ -galactosidase. *Aging Cell*, 2006, 5: 187-95
- [24] Jeyapalan JC, Sedivy JM. Cellular senescence and organismal aging. *Mech Ageing Dev*, 2008, 129: 467-74
- [25] Sharpless NE, Depinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 703-13
- [26] Janzen V, Forkert R, Fleming HE, et al. Stem-cell aging modified by the cyclin dependent kinase inhibitor p16INK4a. *Nature*, 2006, 443: 421-6
- [27] Krishnamurthy J, Ramsey MR, Ligon KL, et al. Sharpless NE: p16INK4a induces an age-dependent decline in islet regenerative potential. *Nature*, 2006, 443: 453-7
- [28] Molofsky AV, Slutsky SG, Joseph NM, et al. Increasing p16INK4a expression decreases forebrain progenitors and neurogenesis during ageing. *Nature*, 2006, 443: 448-52
- [29] Rajawat YS, Hilioti Z, Bossis I. Aging: central role for autophagy and the lysosomal degradative system. *Ageing Res Rev*, 2009, 8: 199-213
- [30] Toth ML, Sigmund T, Borsos E, et al. Longevity pathways converge on autophagy genes to regulate life span in

- Caenorhabditis elegans*. *Autophagy*, 2008, 4: 330-8
- [31] Simonsen A, Cumming RC, Brech A, et al. Promoting basal levels of autophagy in the nervous system enhances longevity and oxidant resistance in adult *Drosophila*. *Autophagy*, 2008, 4: 176-84
- [32] Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, 2009, 460: 392-5
- [33] Madeo F, Tavernarakis N, Kroemer G. Can autophagy promote longevity? *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 842-6
- [34] Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 1277-8
- [35] Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature*, 2006, 441: 885-9
- [36] Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature*, 2006, 441: 880-4
- [37] Komatsu M, Waguri S, Koike M, et al. Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. *Cell*, 2007, 131: 1149-63
- [38] Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62. *Cell*, 2009, 137: 1062-75
- [39] Matheu A, Maraver A, Klatt P, et al. Delayed ageing through damage protection by the Arf/p53 pathway. *Nature*, 2007, 448: 375-9
- [40] Abida WM, Gu W. p53-dependent and p53-independent activation of autophagy by ARF. *Cancer Res*, 2008, 68: 352-7
- [41] Kraft C, Peter M, Hofmann K. Selective autophagy: ubiquitin-mediated recognition and beyond. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 836-41