

· 综 述 ·

自噬调控衰老的研究进展

牟婕,冯文静,王珊,冯美苹,毛拥军*

(青岛大学附属医院老年医学科,青岛 266000)

【摘要】 随着机体老化,组织器官可发生不可逆退行性改变,这些变化与疾病和死亡密切相关。自噬是细胞内一种重要的分解代谢过程,在维持细胞稳态和促进长寿中起重要作用,机体衰老后,其自噬调节能力也随之下降。本文综述了自噬与衰老相关疾病的关系,明确自噬调控衰老的相关分子机制可能为治疗衰老相关疾病提供新的靶点。

【关键词】 自噬;衰老;基因表达调控

【中图分类号】 R339.3⁺8

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.01.014

Research progress of regulation of the aging process by autophagy

MOU Jie, FENG Wen-Jing, WANG Shan, FENG Mei-Ping, MAO Yong-Jun*

(Department of Geriatrics, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China)

【Abstract】 Irreversible degenerative changes occur in tissues and organs as the body ages, and these changes are closely associated with disease and death. Autophagy, an important catabolic process in cells, plays a significant role in maintaining cell homeostasis and promoting longevity. Regulatory capacity of autophagy declines after aging. In this paper, we reviewed the relationship between autophagy and aging-associated diseases, claiming that the molecular mechanism of regulation of the aging process by autophagy may provide a new target for the treatment of aging-associated diseases.

【Key words】 autophagy; aging; gene expression regulation

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (31571829, 31640050) and the Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2016HR23).

Corresponding author: MAO Yong-Jun, E-mail: mmc168@126.com

衰老是影响老年人健康的重要危险因素,与许多慢性疾病的发生密切相关。近30年世界人口平均预期寿命增加了6岁,预计到2050年,全球>60岁人口比例将达22%,衰老相关疾病的发病率也随之升高^[1]。随着人口老龄化日益加剧,衰老及抗衰老相关机制的研究已成为医学界的重大任务。自噬是存在于细胞内的一种高度保守的降解机制,可以清除受损的细胞器和生物大分子,从而维持内环境稳态^[2]。研究表明自噬水平随年龄增长而逐渐降低,增强机体自噬水平可抑制受损蛋白质积累,延缓退行性改变的发生,从而延长寿命^[3]。自噬调节在衰老的发生和发展中起重要的作用,本文就自噬调节对衰老相关疾病的影响进行了综述。

1 自噬概述

自噬是生物进化中一种高度保守的分解代谢过

程,可将细胞内受损的细胞器和大分子物质降解并循环利用,通过多种途径将胞质中的受损物质运送至溶酶体进行降解,根据降解途径不同,分为微自噬、分子伴侣介导的自噬和巨自噬3种类型^[4]。微自噬相对简单,激活后溶酶体膜可直接突出,将细胞质内的物质内陷包裹从而降解^[5]。目前对微自噬的研究相对较少^[6]。

1.1 分子伴侣介导的自噬

分子伴侣介导的自噬是一种具有高度选择性的降解途径,只能降解一些具有5个短肽序列的蛋白质,这些蛋白质的5个短肽序列可被分子伴侣热休克蛋白70(heat shock cognate protein 70, HSP70)识别,靶向运送至溶酶体并与溶酶体相关膜蛋白2A(lysosomal-associated membrane protein 2A, LAMP2A)结合,最终进入溶酶体而被溶酶体酶降解^[7]。分子伴侣介导的自噬可清除错误折叠的蛋白质,控制蛋

收稿日期:2018-07-17;接受日期:2018-08-21

基金项目:国家自然科学基金(31571829;31640050);山东省自然科学基金(ZR2016HR23)

通信作者:毛拥军, E-mail: mmc168@126.com

白质质量,也是胞质中能量和氨基酸的来源之一。

1.2 巨自噬

巨自噬是最常见且研究最多的一种类型。其自噬过程可分为以下几步:(1)刺激信号诱导自噬启动;(2)胞质中出现双层膜结构;(3)双层膜逐渐扩展延伸将受损物质及细胞碎片包裹,形成自噬小体;(4)自噬小体与溶酶体融合;(5)溶酶体释放溶酶体酶将被包裹的物质降解并循环利用^[4]。巨自噬的降解过程存在于大多数真核生物内,本文讲述的与衰老相关疾病的自噬主要是巨自噬。

1.3 衰老

衰老是一个复杂的过程,是多种疾病发生的重要危险因素,衰老相关性器官退行性变可引起多种疾病的发生^[8,9]。具体机制可能是机体细胞内稳态失衡导致异常生物大分子和细胞器逐渐累积,堆积的异常物质损害细胞内稳态和组织器官的完整性,从而引起机体功能紊乱,最终导致疾病甚至死亡^[6]。

2 自噬与衰老相关疾病

自噬是衰老进程中的重要调节机制之一。在哺乳动物中,自噬蛋白缺失可导致细胞内错误折叠的蛋白质和异常线粒体积聚,从而引起早衰和器官功能障碍^[10]。自噬在衰老相关慢性疾病中扮演着重要角色,自噬能力降低可导致神经退行性疾病、癌症、心血管疾病、代谢综合征、骨关节炎、以及感染和炎症等^[10,11]。

2.1 自噬与阿尔茨海默病

大脑是人体中的高耗能器官,脑组织需要大量能量进行生物合成和新陈代谢,机体衰老后新陈代谢降低可导致认知功能减退,这是神经退行性疾病的重要危险因素^[12]。阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是老年痴呆最常见的一种类型。AD的病理特征为大脑中 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积,特别是A β 1-42沉积。研究表明,衰老机体自噬标志物微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein-light-chain-3, LC3)表达减少,自噬水平下降,导致A β 1-42沉积增加;提高机体自噬水平可减少A β 1-42沉积,延缓认知功能障碍^[13]。雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是自噬调节中的关键因子,mTOR分为mTORC1和mTORC2,mTORC1通过抑制ULK1活化而抑制自噬形成;mTORC2使Akt磷酸化,磷酸化的Akt可激活mTORC1通路抑制自噬,也可抑制核转录因子FoxO3的活化从而抑制自噬。Spilman等^[14]提出,雷帕霉素可能通过阻断mTOR对FoxO3的抑

制,激活自噬,延缓AD小鼠的认知功能障碍。

2.2 自噬与衰老相关性心功能不全

心血管疾病是导致老年人死亡的主要原因,而衰老是心血管疾病发生和发展的独立危险因素。近年随着人口老龄化加剧,心血管疾病给人类和社会带来了巨大的精神和经济负担。衰老心脏会发生一系列病理性改变,包括舒张功能不全、心肌肥厚、左心室肥大以及心肌纤维化等^[15]。大量实验证明,增强衰老机体的自噬水平,可以改善心功能不全、心肌肥厚和心肌纤维化等,达到心脏保护的作用。Ren等^[16]的研究显示,衰老的小鼠可出现心室重构和心肌纤维化,长寿基因*Sirt1*、自噬标志蛋白LC3B、Beclin-1表达下调,衰老增加Akt磷酸化和核转录因子FoxO1的乙酰化,而*Akt2*基因敲除的衰老小鼠与正常衰老小鼠相比,*Sirt1*、LC3B、Beclin-1表达增加,自噬水平增强,线粒体形态完整,心肌纤维化减少。口服亚精胺可以延长小鼠寿命,防止衰老小鼠心肌肥大,保护其心肌舒张功能,并增强小鼠心脏自噬和线粒体自噬水平;而亚精胺对自噬相关基因5 (autophagy-related gene 5, Atg 5)敲除的小鼠则没有这种心脏保护作用^[17],该研究结果证明亚精胺可能通过增强心脏和线粒体自噬水平而延缓心脏衰老,延长小鼠寿命。机体老化后可出现动脉硬化及内皮细胞功能紊乱,增加心血管疾病风险。LaRocca等^[18]发现C57BL/6衰老小鼠主动脉氧化应激增加,超氧化物及蛋白质交联增多,LC3-II表达下调,自噬小体降解相关蛋白p62/SQSTM1表达上调,给予亚精胺后,LC3-II表达上调,p62/SQSTM1表达下调,同时可逆转动脉硬化并恢复内皮细胞功能,该结果表明亚精胺可能通过激活自噬而延缓动脉老化,并预防衰老相关性心血管疾病的发生。

2.3 自噬与衰老相关性骨关节炎

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是最常见的关节疾病,也是引起慢性疼痛和致残的主要原因^[19]。随着年龄增长,OA发病率逐渐升高^[20]。在氧化应激诱导的衰老模型中伴随大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,ROS可改变软骨细胞线粒体膜通透性,使大量的细胞色素C(cytochrome, C)释放入胞质,同时激活caspase-3等凋亡相关蛋白,引起软骨细胞凋亡,而软骨细胞凋亡可促进OA的发生和发展。已有证据表明,自噬激活后可抑制Bax、caspase-8等凋亡蛋白的表达,防止细胞凋亡。用球形脂联素预处理大鼠软骨细胞24 h后给予过氧化氢诱导其凋亡,可观察到球形脂联素通过AMPK/mTOR信号通路激活自噬,增强LC3-II、Beclin-1的表达,

抑制凋亡相关蛋白的表达,防止软骨细胞凋亡,从而延缓 OA 的发生和发展^[21]。

2.4 自噬与衰老相关慢性肾功能衰竭

随着年龄增长,肾脏可出现多种病理生理改变,如自我保护能力下降、对肾毒性损害的敏感性增加等^[22]。自噬与维持肾脏正常功能关系密切。随着年龄增长,肾脏中自噬相关基因 *Atg7* 的表达显著降低,LC3 表达减少,p62/SQSTM1 在衰老肾脏中表达增加,提示衰老肾脏中自噬减少,通过电镜可观察到衰老肾脏细胞的线粒体肿胀,线粒体嵴消失,这些结果表明,自噬可能参与调控肾脏衰老^[23]。

2.5 自噬与其他衰老相关疾病

自噬与多种衰老相关疾病关系密切。机体衰老后肝脏发生一系列病理改变,如脂肪变性、脂褐素沉积、纤维化等。研究显示,年轻大鼠的血浆注射到老年大鼠体内,可激活自噬,延缓老年大鼠的肝细胞衰老^[24]。特发性肺纤维化是一种慢性肺间质疾病,其发病率随着年龄增长而增高,大量研究表明自噬与衰老引起的特发性肺纤维化有关。肺纤维化发生时,肺成纤维细胞线粒体损伤,线粒体的自噬调节能力下降;转化生长因子 β 表达上调,激活 mTOR 而抑制细胞自噬。研究结果显示激活自噬可能延缓特发性肺纤维化的进展,从而提高患者生活质量^[25-27]。肌少症与衰老也密切相关,随着年龄增加,人体肌肉含量及功能逐渐下降。对 15 个月龄小鼠进行阻力训练,持续 34 周后与对照组相比,长期阻力训练使小鼠肌肉线粒体数量及氧化能力增加,LC3-II 表达上调,该研究表明长期阻力训练可显著改善线粒体损伤,激活自噬,从而预防衰老性肌少症^[28]。

总之,衰老是一个永恒话题,发生机制复杂,一直是研究热点与焦点。自噬作为一种重要的代谢调节机制,已引起广大研究者的关注。大量研究表明自噬与衰老密切相关,自噬调节可促进健康并延长寿命,但其作用机制仍不明确^[29]。近年正在进一步研究自噬在多种衰老相关疾病中的作用,明确自噬调控衰老的机制。自噬调节作为治疗衰老相关疾病的重要靶点,将有助于抗衰老药物的研发,对抗衰老研究有重要意义。

【参考文献】

[1] Zarate S, Stevnsner T, Gredilla R. Role of estrogen and other sex hormones in brain aging. *Neuroprotection and DNA repair* [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 430. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00430.

[2] Mishra P, Dauphinee AN, Ward C, *et al.* Discovery of pan auto-

phagy inhibitors through a high-throughput screen highlights macroautophagy as an evolutionarily conserved process across 3 eukaryotic kingdoms [J]. *Autophagy*, 2017, 13(9): 1556-1572. DOI: 1080/15548627.2017.1339002.

[3] Papp D, Kovacs T, Billes V, *et al.* AUTEN-67, an autophagy-enhancing drug candidate with potent antiaging and neuroprotective effects [J]. *Autophagy*, 2016, 12(2): 273-286. DOI: 10.1080/15548627.2015.1082023.

[4] Lapierre LR, Kumsta C, Sandri M, *et al.* Transcriptional and epigenetic regulation of autophagy in aging [J]. *Autophagy*, 2015, 11(6): 867-880. DOI: 10.1080/15548627.2015.1034410.

[5] Oku M, Maeda Y, Kagohashi Y, *et al.* Evidence for ESCRT- and clathrin-dependent microautophagy [J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(10): 3263-3274. DOI: 10.1083/jcb.201611029.

[6] Gelino S, Hansen M. Autophagy — an emerging anti-aging mechanism [J]. *J Clin Exp Pathol*, 2012, (Suppl 4). pii: 006.

[7] Huber TB, Edelstein CL, Hartleben B, *et al.* Emerging role of autophagy in kidney function, diseases and aging [J]. *Autophagy*, 2012, 8(7): 1009-1031. DOI: 10.4161/auto.19821.

[8] Kim EN, Lim JH, Kim MY, *et al.* Resveratrol, an Nrf2 activator, ameliorates aging-related progressive renal injury [J]. *Aging*, 2018, 10(1): 83-99. DOI: 10.18632/agibg.101361.

[9] Vandenbroucke A, Luyten FP, Flamaing J, *et al.* Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old [J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 1065-1077. DOI: 10.2147/CIA.S131023.

[10] Ikeda Y, Sciarretta S, Nagarajan N, *et al.* New insights into the role of mitochondrial dynamics and autophagy during oxidative stress and aging in the heart [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 210934. DOI: 10.1155/2014/210934.

[11] Linton PJ, Gurney M, Sengstock D, *et al.* This old heart: cardiac aging and autophagy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 83: 44-54. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.12.017.

[12] Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S, *et al.* Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(9): 16848-16884. DOI: 10.3390/ijms150916848.

[13] Shibuya Y, Chang CC, Huang LH, *et al.* Inhibiting ACAT1/SOAT1 in microglia stimulates autophagy-mediated lysosomal proteolysis and increases A β 1-42 clearance [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(43): 14484-14501. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2567-14.2014.

[14] Spilman P, Podlutska N, Hart MJ, *et al.* Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid-beta levels in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e9979. DOI: 10.1371/journal.pone.0009979.

[15] Lakatta EG. So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 83: 1-13. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.005.

[16] Ren J, Yang L, Zhu L, *et al.* Akt2 ablation prolongs life span and improves myocardial contractile function with adaptive cardiac remodeling: role of Sirt1-mediated autophagy regulation [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(5): 976-987. DOI: 10.1111/ace.12616.

[17] Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, *et al.* Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine [J].

- Nat Med, 2016, 22(12): 1428–1438. DOI: 10.1038/nm.4222.
- [18] LaRocca TJ, Gioscia-Ryan RA, Hearon CM, *et al.* The autophagy enhancer spermidine reverses arterial aging [J]. Mech Ageing Dev, 2013, 134(7-8): 314–320. DOI: 10.1016/j.mad.2013.04.004.
- [19] Wallace JJ, Worthington S, Felson DT, *et al.* Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(35): 9332–9336. DOI: 10.1073/pnas.1703856114.
- [20] Ganguly P, El-Jawhari JJ, Giannoudis PV, *et al.* Age-related changes in bone marrow mesenchymal stromal cells: a potential impact on osteoporosis and osteoarthritis development [J]. Cell Transplant, 2017, 26(9): 1520–1529. DOI: 10.1177/0963689717721201.
- [21] Hu J, Cui W, Ding W, *et al.* Globular adiponectin attenuated H₂O₂-induced apoptosis in rat chondrocytes by inducing autophagy through the AMPK/mTOR pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(1): 367–382. DOI: 10.1159/000480416.
- [22] Wang X, Bonventre JV, Parrish AR. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(9): 15358–15376. DOI: 10.3390/ijms150915358.
- [23] Cui J, Bai XY, Shi S, *et al.* Age-related changes in the function of autophagy in rat kidneys [J]. Age (Dordr), 2012, 34(2): 329–339. DOI: 10.1007/s11357-011-9237-1.
- [24] Liu A, Guo E, Yang J, *et al.* Young plasma reverses age-dependent alterations in hepatic function through the restoration of autophagy [J]. Aging Cell, 2018, 17(1): e12708. DOI: 10.1111/acer.12708.
- [25] Sosulski ML, Gongora R, Danchuk S, *et al.* Deregulation of selective autophagy during aging and pulmonary fibrosis: the role of TGFβ1 [J]. Aging Cell, 2015, 14(5): 774–783. DOI: 10.1111/acer.12357.
- [26] Mora AL, Bueno M, Rojas M. Mitochondria in the spotlight of aging and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. J Clin Invest, 2017, 127(2): 405–414. DOI: 10.1172/JCI87440.
- [27] Park SK, Seong RK, Kim JA, *et al.* Oligonol promotes anti-aging pathways *via* modulation of SIRT1-AMPK-autophagy pathway [J]. Nutr Res Pract, 2016, 10(1): 3–10. DOI: 10.4162/nrp.2016.10.1.3.
- [28] White Z, Terrill J, White RB, *et al.* Voluntary resistance wheel exercise from mid-life prevents sarcopenia and increases markers of mitochondrial function and autophagy in muscles of old male and female C57BL/6J mice [J]. Skelet Muscle, 2016, 6(1): 45. DOI: 10.1186/s13395-016-0117-3.
- [29] Wilhelm T, Byrne J, Medina R, *et al.* Neuronal inhibition of the autophagy nucleation complex extends life span in post-reproductive *C. elegans* [J]. Genes Dev, 2017, 31(15): 1561–1572. DOI: 10.1101/gad.301648.117.

(编辑:王彩霞)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。
地址:100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话:010-66936756
网址:www.mode301.cn
E-mail:zhln dqg@mode301.cn