

细胞自噬和线粒体质量控制与健康衰老

朱玉山¹⁾ 刘金花¹⁾ 卢铁元^{2)*} 陈 隼^{1, 3)*}

(¹⁾南开大学生命科学学院, 天津 300071; (²⁾天津体育学院健康运动系, 天津 300381; (³⁾中国科学院动物研究所, 北京 100101)

摘要 拥有健康的晚年是每一个人的祈盼, 这也是目前应对即将到来的社会老龄化危机而需要解决的重要课题. 实现健康衰老需要对人类衰老发生的机制有深入的了解, 比如在此过程中扮演着重要角色的线粒体的研究. 线粒体是细胞能量和自由基代谢中心, 也是细胞凋亡调控中心, 并在信号转导和基因表达调控中发挥重要作用. 线粒体一旦受损, 一方面能量代谢发生紊乱, 另一方面产生大量自由基, 影响细胞的正常生长, 并导致细胞甚至机体的衰老. 正常情况下, 细胞通过自噬溶酶体机制选择性清除受损伤和不需要的线粒体, 这是线粒体质量控制的重要机制. 研究发现, 线粒体质量控制异常可能在衰老过程中起关键作用. 限食及增强运动能有效促进线粒体质量控制, 改善线粒体功能并延缓衰老.

关键词 健康衰老, 线粒体, 自由基, 细胞自噬, 线粒体质量控制

学科分类号 Q255

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00017

1 线粒体与衰老

衰老是指随着年龄的增长而发生的机体生理功能总体下降的过程, 与多种疾病如肿瘤、糖尿病、心血管疾病和神经退行性疾病等的发生密切相关. 人类对衰老的认识已经从整体水平进入到细胞及分子水平, 并提出了近 300 种学说或假说, 例如基因衰老学说、端粒学说、自由基学说、线粒体 DNA 损伤学说、染色体突变学说等. 但是没有一种学说可以全面阐明细胞及个体发生衰老的原因, 其中英国学者 Harman 于 1950 年提出的自由基衰老学说最具影响力^[1].

线粒体在细胞的能量代谢中起关键作用. 线粒体通过三羧酸循环和氧化磷酸化合成 ATP 为生命活动提供直接能量. 在氧化磷酸化过程中, 一方面提供了细胞代谢活动必需的 ATP, 另一方面有一部分电子直接漏给了氧气产生大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS). 可见, 线粒体呼吸链是细胞内自由基产生的主要场所, 且易受到氧化损伤影响. 此外, 线粒体还调控细胞凋亡、基因表达, 调节细胞氧化还原电位、信号转导及钙离子、铁离子及电解质的稳态平衡等. 鉴于线粒体在细胞

能量代谢、细胞凋亡调控和自由基代谢中的重要作用, 普遍认为线粒体是细胞衰老的关键控制因素. 线粒体功能的损伤与人类的衰老相关疾病的发生密切相关.

在哺乳动物细胞内, ROS 的产生主要来源于线粒体氧化磷酸化过程的电子漏, 另有少部分来源于细胞膜结合的酶系统的激活, 如细胞色素 P450、过氧化酶系统、黄嘌呤氧化酶系统以及脂肪和其他大分子降解时的副产物等. 正常生理条件下, 线粒体氧化磷酸化过程中产生的少量自由基是机体执行正常生理功能所必需的. 低浓度的自由基是细胞内众多信号途径的重要组分, 如 ROS 可激活或促进 JNK 的活化, 反之, JNK 活化促进了 ROS 的产生, 在 ROS 和 JNK 之间可能存在一个正反馈效应. 可见, ROS 可以通过 JNK、NF- κ B 反馈调控细胞内的自由基水平^[2]. 但是, 高浓度的自由基或是自由基清除发生障碍, 就会导致体内一些重要的酶失

* 通讯联系人.

卢铁元. Tel: 022-23925052, E-mail: tjlutieyuan@aliyun.com

陈 隼. Tel: 010-64807321, E-mail: chenq@ioz.ac.cn

收稿日期: 2014-01-14, 接受日期: 2014-01-22

活、膜质损伤或诱导基因突变, 这些损伤的积累进一步又会导致自由基水平的增加, 从而诱发所谓的“恶性循环(vicious cycle)”, 导致细胞甚至个体的衰老。因此控制自由基的总量平衡是维持机体平衡和正常生理活动的重要方面。细胞和线粒体内都存在能够清除自由基的酶(如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等), 可清除过量的自由基, 使自由基的产生与清除处于动态的平衡, 进而能够维持细胞和机体正常功能。

线粒体含有自己独立的 DNA, 即 mtDNA。线粒体基因组在维持自身功能的完整性上起了重要的作用。线粒体编码的 13 个蛋白多肽参与线粒体呼吸链蛋白复合体 I、III、IV 和 ATP 酶的组装, 并在呼吸链的质子运输中起关键作用。参与氧化磷酸化的其他大部分蛋白质都是由核 DNA 编码, 在细胞质中合成后转运至线粒体上。线粒体受到损伤时会产生大量 ROS, 容易造成线粒体 DNA 损伤。而线粒体自身 DNA 修复机制很弱, 由此造成 mtDNA 的突变率明显高于核 DNA^[3]。因此相对于核 DNA, mtDNA 更容易由于突变聚积, 从而引起蛋白质损伤及呼吸链功能缺陷。由于线粒体基因组在氧化磷酸化中的重要功能, mtDNA 突变的积累引发能量危机、氧化应激及细胞损伤, 最终导致衰老。

近年来, 人们了解到 mtDNA 的突变可能引起疾病, 并且随着衰老的进程 mtDNA 突变率增加。在人类和猕猴等不同的组织中, 发现突变的 mtDNA 随着衰老而逐渐累积。对线粒体 DNA 聚合酶缺失的小鼠研究表明, mtDNA 突变的累积导致过早衰老。该小鼠表现为寿命变短, 并出现了过早老化的表型^[4]。该模型鼠的氧化磷酸化能力虽然严重受损, 但是 ROS 产生水平并没有显著增加^[5]。这个发现打破了经典的观点和理论, 即 mtDNA 突变的聚集可能是线粒体呼吸链受损和“vicious cycle”的激活引起的。研究人员还发现, 衰老过程不仅受到个体一生中线粒体 DNA 损伤累积的影响, 还受到遗传自其母亲的 mtDNA 的影响。有证据表明, 来自母系遗传的轻微 mtDNA 损伤促进了衰老过程。生活方式干预是否有可能影响 mtDNA 损伤程度, 这一问题还有待研究。研究结果还表明, 靶向线粒体功能的治疗干预有可能影响衰老的时间进程。各种膳食控制和药物可以上调线粒体功能和/或减少线粒体毒性, 比如抗氧化剂^[6]。

也有证据表明, mtDNA 突变的累积不一定是

损伤积累造成的, 而可能是由于在生命过程中复制发生错误的 mtDNA 克隆性扩增造成的。mtDNA 突变在正常衰老组织中只占整体水平的小部分, 而 mtDNA 突变究竟是如何引起衰老的机制仍不是很清楚。因此, 为了深入了解 mtDNA 突变在衰老过程中所起的作用, 有必要研究降低 mtDNA 突变水平是否对健康或是生命延长产生影响。

2 细胞自噬与衰老

细胞自噬(Autophagy)是在营养缺乏条件下, 真核生物中细胞内物质进行循环利用的重要生理过程, 在细胞内蛋白质和细胞器质量控制中发挥关键作用。细胞自噬过程中一些蛋白或细胞器被双层膜结构的自噬体包裹后, 送入溶酶体或液泡中进行降解并得以循环利用。细胞自噬可分为非选择性自噬(如营养因子等相关的 mTOR 信号通路依赖)和选择性自噬(受体或者 p62 介导)。

衰老细胞的特征之一是细胞内损伤物质的清除功能降低, 导致异常折叠蛋白质和受损细胞器的过度积累, 进而导致生命有机体生存能力降低。细胞自噬能够降解受损蛋白质和衰老或损伤的细胞器等细胞结构, 也是细胞内主要的代谢途径, 参与衰老以及与衰老相关的各种病理过程。因此细胞自噬水平的降低与衰老密切相关。

2.1 mTOR 信号通路

mTOR 信号通路是调控细胞生长与增殖的重要通路, 主要是从营养状态、能量水平以及生长因子等信号整合在一起, 调控细胞生长信号通路, 包括细胞自噬、能量代谢以及肿瘤生成等。在所有的真核生物中 mTOR 是非常保守的, 而且哺乳动物 mTOR 存在两个不同的复合物, mTORC1 和 mTORC2, 分别通过辅助蛋白质 Sin1、Raptor 和 Rictor 等结合^[7]。两个 mTOR 复合物调控机制是不同的。一般认为, mTORC1 对雷帕霉素(rapamycin)敏感, 而 mTORC2 对雷帕霉素不敏感。其中 mTORC2 主要调控肌动蛋白细胞骨架的排列、细胞的存活、脂质的合成等过程, 而 mTORC1 信号途径通过响应生长因子和营养因子参与调控细胞生长。目前的研究初步阐明了 mTORC1 响应的氨基酸信号机制。首先 Rag GTPases 起到非常关键的作用, Rag 蛋白会形成异源二聚体(RagA/RagB 结合 RagC/RagD)定位在溶酶体的面上。氨基酸会通过促进 GDP 与 RagA/RagB 或者 RagC/RagD 结合而激活 Rag 二聚体, 进而会促进 mTORC1 与 Rag 在溶

酶体表面结合^[8]。接头蛋白 p62 与 Rags 结合, 促进 Rag 复合物的形成, 最终激活 mTORC1^[9]。另外, 还可以通过与小 GTPase-Rheb 结合而激活, 而 Rheb 主要通过 TSC1/TSC2 响应生长因子信号^[7]。其他对营养敏感的蛋白激酶对于维持代谢过程中的细胞内稳态起着非常重要的作用。例如, 活化的 AMPK 会通过关闭消耗 ATP 代谢途径而促进产生大量的 ATP。相反, 在营养缺乏条件下, 活化 mTORC1 会加速合成代谢过程, 如蛋白质合成或者细胞生长所需的其他物质。另外 AMPK 可以通过抑制 mTORC1 活性而影响体内糖的代谢。mTORC1 还可以调节包括如 eIF4 和 S6K1 等转录调控因子的磷酸化状态调节蛋白质合成^[10]。

AMPK 广泛存在于真核细胞中, 可调节糖类、脂类等的分解与合成, 在维持细胞内能量代谢平衡中发挥重要作用。当细胞饥饿时, AMP/ATP 比值增加, 丝氨酸/苏氨酸激酶 LKB1 直接磷酸化激活 AMPK, 磷酸化 TSC2, 进而抑制 mTORC1 活性, 引起自噬的发生。同时, AMPK 也可不经过 TSC 而直接磷酸化抑制 mTORC1 复合体亚基 Raptor, 增强自噬。而在哺乳动物中 AMPK 除了抑制 mTOR 促进自噬形成, 还可以通过磷酸化 ULK1 Ser-317 位点和 Ser-777 位点直接诱导自噬的发生^[11]。而且发现 ULK1 与 AMPK 的相互作用可以参与 mTORC1 介导 ULK1 的 Ser-757 位的磷酸化调控^[11]。最新发现 AMPK 与 Vps34 复合体参与了细胞对糖的代谢调控, 而且 AMPK 可以调控 Vps34 复合体的不同组成。AMPK 可以通过磷酸化 Vps34 的 Tyr-163/165 位点而抑制非自噬 Vps34 复合体的功能, 进而抑制 PI3P 产生而保护细胞。另外, AMPK 也可以通过磷酸化 Beclin 1 Ser-91/94 位点激活促自噬 Vps34 复合体来诱导细胞自噬, 在此过程中 Atg14L 起着非常重要的调节作用^[12]。

ULK1 和 ULK2 被统称为 ULK 激酶。研究表明 ULK1 蛋白激酶是自噬启动和进展的重要调控因子。而只有在 Vps34 被募集到自噬体上时, ULK1 激酶活性才能够被激活。Vps34 复合体含有 Vps15、Beclin 1 和 Atg14 等多种成分。当氨基酸缺乏或 mTOR 活性受抑制时, 激活的 ULK1 会磷酸化 Beclin-1 的 Ser-14 位点, 进而提高 VPS34 复合体活性。通过 ULK1 磷酸化 Beclin-1 是哺乳动物诱导自噬的必要条件^[13]。ULK1 被证明参与了体内唯一自噬相关膜蛋白 ATG9a 的运输以及在自噬体的组装^[14-15]。

在酵母和哺乳动物中, 已经研究证实 mTORC1 调控 ULK1 激酶的活性, 而对 mTORC1 的功能调控却有不同的机制。在酵母体内, ATG1 (ULK1 的同源蛋白) 可以与 Atg3, Atg17(哺乳动物同源蛋白 FIP200) 相互作用形成具有活性的激酶复合体, 在饥饿时, TORC1 可以多个位点磷酸化 Atg13 来抑制其从 Atg1 复合体的解离, 进而形成激活的 Atg1-Atg13-Atg17 复合体, 诱导自噬的发生^[11]。但是最新研究也发现, 在酵母中还存在 Atg1 复合体激酶的稳定性不受 TORC1 或者营养因子的调控这种新的机制^[16]。在哺乳动物体内, mTORC1 并不影响 ULK1 复合体的形成, 而是通过磷酸化 ULK1 来抑制其激活, 而上游 AMPK 激酶能够破坏二者之间的相互作用。在细胞处于营养缺乏时, mTORC1 也可以直接磷酸化 VPS34 复合体的亚基 Atg14 进而激活其活性^[17]。此外, AMBRA1 作为 Beclin 1 的结合蛋白, 也被发现是 ULK1 的磷酸化底物。而在细胞内抑制 mTORC1 活性时, AMBRA1 可以被去泛素化, 进而可以募集并与泛素连接酶 TRAF6 结合使 ULK1 发生 63 位泛素化, 促进 ULK1 自我解离; 相反的, mTORC1 可以在 Ser-52 位磷酸化 AMBRA1, 抑制 ULK1 的泛素化修饰^[18]。

2.2 选择性自噬

越来越多的证据表明, 细胞可以“选择性”自噬降解某些特定蛋白质、细胞器或入侵的细菌等。选择性自噬可以在体内自发组成, 也可以使用药物等诱导细胞产生。目前大量报道, p62 参与了细胞选择性自噬的过程。p62 可以通过其 LC3-Interacting Region (LIR) 结构域与细胞自噬的关键分子 ATG8/LC3 相互作用。同时发现, 在自噬缺陷的小鼠体内 p62 会累积, 从而证实 p62 可以参与自噬调节过程。在哺乳动物细胞和果蝇细胞中, p62 与 NBR1 一起参与调节错误折叠蛋白及蛋白聚集体或功能丧失的细胞器通过自噬途径降解的过程, 这些蛋白或者细胞器通常都被多聚泛素化修饰^[19-20]。另外, p62 还参与介导多聚泛素化底物走向蛋白酶体降解途径。以 tau 蛋白为例^[21], p62 通过其 PB1 结构域结合于蛋白酶体的 S5a 亚基^[22], 同时通过其 UBA 结构域与多聚泛素化的 tau 蛋白相互作用, 进而促进 tau 蛋白通过蛋白酶体途径降解^[21]。p62 作为信号分子, 一方面可以通过激活 TRAF6/TRAF6/NF- κ B 途径促进细胞生存, 或者通过 Caspase-8 的寡聚化及其下游的效应分子促进细

胞死亡, 另一方面, p62 也可以通过与 NRF2 和 Keap1 结合来稳定 NRF2, 从而激活 NRF2 转录调控基因的表达. 而 p62 的过量累积或者聚集会导致这些信号通路的过度活化.

目前研究发现, 在自噬缺陷型小鼠体内, 多聚泛素化蛋白有明显的累积. 而细胞自噬丧失被认为阻碍胞内成分转化并影响某些底物的蛋白体降解. p62 具有一个泛素化相关结构域, 因此可以作为一个自噬受体来降解一些泛素化蛋白, 如泛素化的聚集体、受损的线粒体、泛素化的过氧化物酶体、微生物或者病毒等. 目前研究已经证实, p62 与 NDP52/Optineurin 介导入侵的微生物经过泛素化选择性降解. 此外, p62 选择性降解底物受到激酶的调控, 如 CK2 或者 TBK1(炎症因子诱导)磷酸化 p62 在 Ser-403 位点促进底物的选择性降解^[23-24]. 最近研究发现了 p62 另外的重要磷酸位点及其功能, 把 Keap1-NRF2 和选择性自噬信号通路通过连接 p62 Ser-351 磷酸化调控联系起来^[25].

Parkin 介导的线粒体自噬会募集 p62 到线粒体上参与 VDAC1 蛋白的降解^[26]. 细胞自噬紊乱会伴随着 p62 大量积累, 进一步导致大量含有 p62 和泛素的自噬体或聚集体的形成^[27]. 这种聚集体的形成已经发现与很多神经退行性疾病密切相关, 如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症, 甚至与酒精性肝炎和脂肪肝炎等肝脏疾病也有相关, 此外, 还有恶性神经胶质瘤和肝细胞癌^[28]. 在小鼠肝脏或者大脑中敲除 Atg7 表达, 分别在肝脏细胞或者神经元细胞中发现 p62 阳性的聚集体. 非常有意义的是, 通过敲除 p62 的表达会使这些聚集体消失. 这些结果也表明, p62 在一些包涵体所导致的疾病中有重要的作用^[29-30].

细胞自噬参与调节生物体衰老相关的信号通路. 如在饥饿处理时, 去乙酰化酶 SIRT1 的表达量升高, 并对 Atg5、Atg7 及 Atg8 发生去乙酰化而激活细胞自噬^[31]. 而转录因子 DAF-16/FOXO 能延长多种生物体寿命, 也可以调控自噬基因的表达^[32]. 大量的研究证据表明, 衰老过程中会产生持续的氧化应激, 这将会破坏蛋白质的更新^[33], 而增强的自噬通过增强溶酶体的活性来清除受损的线粒体, 从而消除氧化应激^[34].

促进自噬能有效延缓衰老. 如在小鼠体内过表达 Atg5 会促进自噬的发生并且在很大程度上延长了小鼠的寿命^[35]. 在线粒体功能异常的 Leigh 综合征小鼠中, 利用 mTOR 的抑制剂雷帕霉素治疗可

大大地提高 Leigh 综合征小鼠模型的生存率, 减缓疾病进程. 这种药物可以延迟神经症状出现, 减少大脑炎症, 防止脑损害; 给药治疗的小鼠呼吸及运动正常, 平均和最长寿命显著延长^[36]. 沃纳综合征 (Werner's syndrome) 又称成人早衰综合征, 主要原因是异常的双链 DNA 损伤修复缺陷导致基因组不稳定性降低体细胞的寿命. 而长期雷帕霉素治疗可以促进生长, 降低 DNA 损伤积累并改善细胞核形态, 细胞自噬水平降低到正常范围, 研究表明 mTOR 信号通路是一个潜在的治疗靶标^[37].

3 线粒体质量控制与衰老

线粒体在细胞能量代谢、自由基产生和细胞凋亡调控中都发挥关键作用, 受损伤线粒体的大量积累不利于细胞的生存和正常功能的发挥. 在长期进化过程中, 细胞进化出能选择性清除受损伤或不需线粒体的体系, 从而有效监控线粒体, 保证细胞生存和正常活动. 细胞自噬的目的不仅仅是将有害物质清除掉, 而且也是作为一种能源动力循环系统, 提供细胞更新和动态平衡需要的能量和物质^[38]. 线粒体质量控制包括两个互相关联的过程: a. 受损伤线粒体的分离和识别; b. 线粒体自噬.

3.1 受损伤线粒体分离

细胞内线粒体处于不断地融合与分裂的动态平衡中, 从而形成动态网络. 哺乳动物中介导线粒体分裂的蛋白主要有 Drp1、Fis1、Mdv1 和 Mff. 位于线粒体外膜上的 Fis1 和 Mff 能将分布于胞浆中的 Drp1 募集到线粒体外膜上介导线粒体分裂. 后来也发现不同于 Fis/Mff 途径的 MiD49/MiD51 也可以募集 Drp1^[39-40]. 介导线粒体融合蛋白有线粒体外膜蛋白 Mfn1/2 和内外膜之间的 Opa1. 这些蛋白在线粒体内外膜重建方面发挥着重要的作用, 并且需要 GTP 的水解来提供能量.

线粒体动态平衡的异常与衰老及神经性疾病密切相关^[41-42]. 在帕金森病中, PINK1 与 Parkin 是该病症相关的基因. 有研究证明, 在果蝇模型中 PINK1/Parkin 能够通过抑制线粒体融合或者促进线粒体的分裂来调节线粒体的形态. 在果蝇中过量表达 PINK1/Parkin 蛋白时, 线粒体会变大变长, 进而导致细胞凋亡的增加. 此外, 在已经建立衰老模型的两种真菌中, 敲除 Drp1 的同源基因 *Dnm1* 可以延长寿命, 而干扰或是 Drp1 突变的线虫其寿命与野生型相比无差别^[43]. 在小鼠中, Drp1 或者 Fis1 基因的敲除都会使胚胎致死^[44]. 另有证据表

明, Fis1 与哺乳动物细胞的衰老过程密切相关. 干扰哺乳动物细胞中 Fis1 基因的表达, 线粒体变长并且扁平, 这种形态改变伴随着升高的 β 半乳糖苷酶活性——细胞衰老的标志, 并且降低线粒体膜电位引起 ROS 升高及 DNA 损伤^[45]. 因此, 关于线粒体动态调控需要与其他信号通路综合研究是将来研究衰老的主要方向.

3.2 线粒体自噬分子调控

线粒体自噬可由受体或非受体介导. 最近 Ohsumi 和 Klionsky 实验室同时鉴定出酵母线粒体自噬调控受体蛋白 Atg32^[46-47]. 在线粒体自噬被诱导后, Atg32 能够和参与细胞自噬的关键蛋白 Atg11 相互作用. Atg32 和 Atg8 有直接的相互作用, 且受到了 Atg32 的 114 位和 119 位丝氨酸磷酸化的调节, 直到最近才发现参与调节的蛋白激酶是 CK2^[48]. 我们实验室最新研究发现, 线粒体外膜蛋白 FUNDC1 参与了缺氧介导的线粒体自噬^[49]. 在正常情况下, FUNDC1 在 Tyr-18 位和 Ser-13 位被 Src 激酶和 CK2 激酶同时磷酸化, 这种双磷酸化修饰的 FUNDC1 同 LC3 的相互作用降低, 其作为自噬受体的功能受到抑制. 在低氧情况下, 蛋白激酶 Src 的活性降低, 同时 FUNDC1 Tyr-18 和 Ser-13 磷酸化水平也同时降低, 从而促进其与 LC3 相互作用, 导致线粒体自噬的发生^[38]. 另外一个被发现的自噬受体系统是 BNIP3L/NIX, 其中 BNIP3L/NIX 是介导红细胞成熟的过程中线粒体选择性清除所必需的^[50-51]. 也就是说, 大多数哺乳动物的成熟红细胞缺少线粒体, 主要是在成熟过程中由 BNIP3L/NIX 介导的线粒体自噬将线粒体清除^[52].

Richard Youle 实验室研究发现^[53], Parkin 能被选择性地募集到膜电位降低的线粒体, 并且介导线粒体被自噬体包裹. PINK1 可以磷酸化 Parkin 的 Ser-65 位, 是 PINK1 在损伤的线粒体上积累能为 Parkin 选择性降解线粒体提供信号的主要位点^[54]. Parkin 被募集到线粒体上后能通过介导 VDAC1、Mfn1/2 和 Drp1 等蛋白的泛素化参与线粒体的自噬^[26, 55-56]. 在这个过程中 p62 也被募集到线粒体上, 启动了线粒体自噬^[29]. Parkin 和 PINK1 还能通过协同降解 Miro 蛋白影响线粒体运动, 从而在损伤的线粒体被降解之前先阻滞了其迁移运动^[57], 而在损伤的线粒体上 PINK1 和 TOM 复合体形成一个 700 ku 左右的复合物, 参与了 Parkin 介导的线粒体自噬的调控^[58].

损伤线粒体主要表现为线粒体功能受损, 如线粒体膜电位降低、自由基水平升高和 ATP 产生能力的下降, 这与衰老表现出来的一些特征相似, 而越来越多的研究表明线粒体自噬与衰老密切相关. PINK1 功能性缺失突变所引起的自噬缺陷和帕金森疾病的发生密切相关. 有趣的是, Parkin 敲除的小鼠寿命明显缩短并缺少抵抗衰老的神经保护体制.

神经退行性疾病的发生与神经细胞中蛋白质自噬降解受阻和线粒体自噬缺陷密切相关. 衰老过程中, 蛋白质的更新速度减慢, 并且很容易发生蛋白的聚集, 如突变的 α 突触核蛋白、tau 蛋白、突变的亨廷顿蛋白, 它们的变性聚集会分别引发帕金森病、阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病等疾病^[37, 59]. 家族性帕金森病患者脑中发现 Lewy 小体, 其主要成分为 α 突触核蛋白, 该蛋白的大量表达会抑制细胞自噬的功能^[60]. 亨廷顿病是亨廷顿蛋白多聚谷氨酰胺延伸(PolyQ)突变引起纹状体神经元退化而发病, 而亨廷顿蛋白本身是细胞自噬的底物, 该蛋白也参与细胞自噬的调节, 完全删除亨廷顿蛋白多聚谷氨酰胺链的小鼠会增加细胞自噬水平进而延长寿命^[61]. 阿尔茨海默病的主要原因是缺乏 Presenilin-1 活性而诱发 β 淀粉肽的积累, 进而参与产生线粒体毒性^[62]. 然而, Presenilin-1 也作为分子伴侣蛋白为溶酶体质子泵主要组分, 其功能丧失导致溶酶体酸化功能的缺陷从而妨碍细胞自噬体的清除^[63]. PINK1、Parkin 或者 DJ1 等蛋白的功能主要是参与线粒体自噬调节, 因此线粒体质量控制缺陷可能是导致帕金森病的主要原因^[26, 54]. 小鼠亨廷顿病模型的建立可以采用线粒体解偶联剂注射, 而且亨廷顿蛋白可以与线粒体作用并影响患者的淋巴细胞线粒体功能障碍, 进而影响全身线粒体氧化磷酸化效率^[64]. 在老年痴呆症患者的大脑组织内, 细胞自噬基因的表达水平随着年龄增加而明显降低^[65]. 而事实上, Atg5、Atg7 及 Beclin 1 蛋白表达在衰老的人脑中显著下调^[65], 因此, 自噬活性会随着衰老而降低. 诱导自噬发生的药物雷帕霉素能快速清除突变的亨廷顿蛋白, 并且清除其在细胞内的毒性^[66]. 相反, 抑制自噬的发生会增强亨廷顿蛋白的聚集.

4 限食和运动能促进自噬和延缓衰老

运动以及限制能量供应是维持线粒体活性并延缓衰老的重要途径. 1935 年, McCay 等^[67]研究发现, 限制饮食的鼠比正常喂养鼠的寿命有所延长.

并且随后发现其他的生物体如酵母、线虫、果蝇在限制饮食后存活寿命显著延长。据报道, 能量限制通过诱发自噬并且降低 mTOR 及蛋白激酶 A/B 的活性而延长寿命^[68]。Schulz 等^[69]研究显示, 降低线虫的葡萄糖供给, 在促进 ROS 产生的同时增加抗氧化酶活性, 因而增强了氧化应激抵抗力及存活率。由于限制能量在短时间内诱导 ROS 产生后会增强压力抵抗, 因而降低了总的氧化应激压力水平。根据限制能量模型, ROS 可能作为信号分子来诱导内源的抵抗机制促进压力抵抗以及延长寿命。通过敲除实验鼠体 S6K-1 的表达, 可以起到“能量限制”的效果, 结果发现实验鼠患与衰老有关疾病的情况大大减少, 其中雌性实验鼠的寿命可延长约 1/5^[70]。最新研究发现, 化合物 β -羟基丁酸酯会在长期食用低热量食物而在体内大量的合成。而 β -羟基丁酸酯等酮体在 I 型糖尿病患者体内以很高的浓度存在时会具有毒性, 但低浓度存在的 β -羟基丁酸酯能够帮助细胞避免氧化应激损伤, 而氧化应激将加快衰老的过程。实验结果发现, β -羟基丁酸酯能够抑制组蛋白去乙酰化酶(HDACs)的活性, 使 HDACs 不再限制 FOXO3a 和 Mt2 (metallothionein 2) 的转录调控功能^[71], 进而参与延缓细胞老化的过程。该结果为阿尔茨海默病、帕金森病、自闭症和创伤性脑损伤等神经性疾病的治疗提供可能的治疗方法。

SIRT 组蛋白去乙酰化酶基因家族具有重要的抗衰老功效, 其活性具有 NAD 依赖性。SIRT 家族基因在限制能量过程中被激活。如线粒体定位 SIRT3 在维持线粒体完整性及代谢中起了非常重要的作用。对 SIRT3 基因敲除的鼠进行能量限制供给, 其对氧化应激及损伤的保护作用显著降低。SIRT3 去乙酰化并激活对于维持细胞内自由基水平起重要作用的一些酶, SIRT3 对 SOD2 蛋白中三个重要的赖氨酸残基(Lys-53/89/68)去乙酰化, 并加速 SOD2 的催化活性。SIRT3 基因敲减后 SOD2 的催化活性显著降低^[72]。除此以外, 能量供给限制可以介导 SIRT3 对异柠檬酸脱氢酶去乙酰化作用, 增加了还原型的谷胱甘肽的比例, 因此减少了细胞内自由基水平^[73]。最近国内两家实验室分别在酵母和哺乳动物细胞中发现乙酰化调控自噬机制, 在酵母中发现乙酰化酶 Esa1 和去乙酰化酶 Rpd3 作用于 Atg3 参与协同调控自噬, 通过乙酰化调节 Atg3 和 Atg8 的相互作用而影响自吞噬^[74]。同时 Esa1 的哺乳动物同源物 Tip60 同样影响了细胞自噬的发生,

Tip60 能够乙酰化修饰自噬蛋白 ULK1^[75], 从而调控自噬的发生, 证明了乙酰化调控机制是一种进化过程中非常保守的机制。

研究发现当细胞内线粒体和细胞核之间通讯出现故障时, 会加速衰老。随着年龄增长, 启动这一通讯级联反应的化学物质 NAD 水平会下降。目前发现, 唯一减慢 NAD 下降的方法就是限制能量摄取和强化锻炼。研究发现, HIF-1 α 在整个衰老过程中开启开关^[76]。这一发现为癌症、II 型糖尿病、肌萎缩和炎症性疾病等一些年龄相关疾病开发出新疗法。细胞可利用白藜芦醇转化为 NAD 来修复体内受损的组织, 迅速恢复胞质通讯和线粒体功能。如果在衰老过程的初期就给予这一化合物, 在短短一周内, 年龄大的小鼠肌肉与年轻小鼠就完全看不出区别。而这一过程发现有 SIRT 家族蛋白参与调节, 如 SIRT1^[76]。

体细胞重编程技术的发展, 带动了干细胞领域的进步。线粒体在体细胞或者衰老细胞重编程过程中的作用越来越受到重视。体细胞衰老一般伴随线粒体功能紊乱和氧化应激。而相比体细胞, 胚胎干细胞具有较少的线粒体质量、较低的 ATP 和 ROS 水平以及完善的线粒体 DNA 损伤修复机制。对携带线粒体基因组突变的患者体细胞进行重编程后, 线粒体的异质性得到重新“编程”: 一部分诱导多能干细胞(iPSC)的线粒体得到大量富集, 而另一部分 iPSC 中却几乎不含有突变的线粒体。虽然关于这些现象的具体机制还有待于进一步深入探索, 但可以肯定的是, 该技术体系的研究, 对于以干细胞为基础的线粒体相关疾病研究和个性化治疗具有指导意义^[77-78]。诱导多能干细胞是研究复杂疾病以及研究线粒体功能的有效手段, 并可以应用在衰老研究中^[79]。而人类 iPSC 帕金森病模型的建立对今后衰老的研究具有重要指导意义^[80]。关于细胞自噬是否参与细胞重编程目前也取得了突破性进展, 在 iPSC 诱导过程中, 自噬缺陷的 Atg5^{-/-}MEF 无法启动干性基因的表达, 不能产生 iPSC 细胞, 也不能形成畸胎瘤。在重编程过程中 Sox2 通过招募 NuRD 复合物下调 mTOR 的表达, 进而启动细胞自噬参与细胞重编程过程^[81]。

目前可以采用帕金森病致病基因 LRRK2 (G2019S)突变的患者皮肤细胞获得诱导多能干细胞, 结果发现突变体来源的神经干细胞表现出一系列与“衰老”相关的退行性表型。而无突变神经干细胞并没有产生帕金森病相关的疾病表型。揭示

了核膜异常及脑内神经干细胞渐进性功能衰退在帕金森病发生发展中的作用和将来个性化治疗的途径^[82-83]。

5 结 语

随着生活水平的提高和老年社会的来临, 健康衰老不仅涉及提高老年人的生活质量, 同时也是应对老年社会问题的重大课题。同时, 衰老还是衰老相关疾病如肿瘤、糖尿病、神经退行性疾病发生的主要致病因子。可见, 衰老分子机制的研究是应对这些重大社会和科学问题的钥匙。

机体衰老是一个身体机能下降的渐进性生理过程。线粒体功能下降, mtDNA 突变的积累和线粒体自由基水平的上升可能与衰老密切相关。线粒体质量控制体系能有效清除受损伤的线粒体, 可能在延缓衰老中起关键作用。有必要深入研究线粒体质量控制的分子机制, 特别是线粒体选择性自噬的分子机制。利用相关动物和细胞模型验证线粒体质量控制在衰老中的作用, 从而建立线粒体质量控制与衰老和衰老相关疾病发生的直接联系。线粒体质量控制分子机制的深入研究有可能为抗衰老相关药物的研发提供新的理论基础。此外, 深入研究限食和有效运动对线粒体质量控制和成体干细胞活动的调控作用, 将为健康衰老和延年益寿提供有效策略。

参 考 文 献

- [1] Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontology*, 1956, **11**(3): 298-300
- [2] Han D, Ybanez M D, Ahmadi S, *et al.* Redox regulation of tumor necrosis factor signaling. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2009, **11**(9): 2245-2263
- [3] Zapico S C, Ubelaker D H. mtDNA mutations and their role in aging, diseases and forensic sciences. *Aging and Disease*, 2013, **4**(6): 364-380
- [4] Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, *et al.* Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*, 2004, **429**(6990): 417-423
- [5] Kujoth G C, Hiona A, Pugh T D, *et al.* Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*, 2005, **309**(5733): 481-484
- [6] Ross J M, Stewart J B, Hagstrom E, *et al.* Germline mitochondrial DNA mutations aggravate ageing and can impair brain development. *Nature*, 2013, **501**(7467): 412-415
- [7] Yuan H X, Xiong Y, Guan K L. Nutrient sensing, metabolism, and cell growth control. *Molecular Cell*, 2013, **49**(3): 379-387
- [8] Sancak Y, Bar-Peled L, Zoncu R, *et al.* Ragulator-Rag complex targets mTORC1 to the lysosomal surface and is necessary for its activation by amino acids. *Cell*, 2010, **141**(2): 290-303
- [9] Duran A, Amanchy R, Linares J F, *et al.* p62 is a key regulator of nutrient sensing in the mTORC1 pathway. *Molecular Cell*, 2011, **44**(1): 134-146
- [10] Thoreen C C, Chantranupong L, Keys H R, *et al.* A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation. *Nature*, 2012, **485**(7396): 109-113
- [11] Kim J, Kundu M, Viollet B, *et al.* AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*, 2011, **13**(2): 132-141
- [12] Kim J, Kim Y C, Fang C, *et al.* Differential regulation of distinct Vps34 complexes by AMPK in nutrient stress and autophagy. *Cell*, 2013, **152**(1-2): 290-303
- [13] Russell R C, Tian Y, Yuan H, *et al.* ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase. *Nat Cell Biol*, 2013, **15**(7): 741-750
- [14] Itakura E, Kishi-Itakura C, Koyama-Honda I, *et al.* Structures containing Atg9A and the ULK1 complex independently target depolarized mitochondria at initial stages of Parkin-mediated mitophagy. *J Cell Sci*, 2012, **125**(Pt 6): 1488-1499
- [15] Mack H I, Zheng B, Asara J M, *et al.* AMPK-dependent phosphorylation of ULK1 regulates ATG9 localization. *Autophagy*, 2012, **8**(8): 1197-1214
- [16] Kraft C, Kijanska M, Kalie E, *et al.* Binding of the Atg1/ULK1 kinase to the ubiquitin-like protein Atg8 regulates autophagy. *The EMBO J*, 2012, **31**(18): 3691-3703
- [17] Yuan H X, Russell R C, Guan K L. Regulation of PIK3C3/VPS34 complexes by MTOR in nutrient stress-induced autophagy. *Autophagy*, 2013, **9**(12)
- [18] Nazio F, Strappazzon F, Antonioli M, *et al.* mTOR inhibits autophagy by controlling ULK1 ubiquitylation, self-association and function through AMBRA1 and TRAF6. *Nat Cell Biol*, 2013, **15**(4): 406-416
- [19] Jin Z, Li Y, Pitti R, *et al.* Cullin3-based polyubiquitination and p62-dependent aggregation of caspase-8 mediate extrinsic apoptosis signaling. *Cell*, 2009, **137**(4): 721-735
- [20] Kirkin V, Lamark T, Johansen T, *et al.* NBR1 cooperates with p62 in selective autophagy of ubiquitinated targets. *Autophagy*, 2009, **5**(5): 732-733
- [21] Babu J R, Geetha T, Wooten M W. Sequestosome 1/p62 shuttles polyubiquitinated tau for proteasomal degradation. *J Neurochemistry*, 2005, **94**(1): 192-203
- [22] Seibenhener M L, Babu J R, Geetha T, *et al.* Sequestosome 1/p62 is a polyubiquitin chain binding protein involved in ubiquitin proteasome degradation. *Mol Cell Biol*, 2004, **24**(18): 8055-8068
- [23] Matsumoto G, Wada K, Okuno M, *et al.* Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins. *Molecular Cell*, 2011, **44**(2): 279-289
- [24] Pilli M, Arko-Mensah J, Ponpuak M, *et al.* TBK-1 promotes autophagy-mediated antimicrobial defense by controlling autophagosome maturation. *Immunity*, 2012, **37**(2): 223-234
- [25] Ichimura Y, Waguri S, Sou Y S, *et al.* Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy.

- Molecular Cell, 2013, **51**(5): 618–631
- [26] Geisler S, Holmstrom K M, Skujat D, *et al.* PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat Cell Biol*, 2010, **12**(2): 119–131
- [27] Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation. *Nat Cell Biol*, 2010, **12**(9): 823–830
- [28] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 2011, **147**(4): 728–741
- [29] Komatsu M, Waguri S, Koike M, *et al.* Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. *Cell*, 2007, **131**(6): 1149–1163
- [30] Inami Y, Waguri S, Sakamoto A, *et al.* Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Biol*, 2011, **193**(2): 275–284
- [31] Lee I H, Cao L, Mostoslavsky R, *et al.* A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(9): 3374–3379
- [32] Melendez A, Tallozy Z, Seaman M, *et al.* Autophagy genes are essential for dauer development and life-span extension in *C. elegans*. *Science*, 2003, **301**(5638): 1387–1391
- [33] Sohal R S, Mockett R J, Orr W C. Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Radical Biology & Medicine*, 2002, **33**(5): 575–586
- [34] Rubinsztein D C, Marino G, Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*, 2011, **146**(5): 682–695
- [35] Pyo J O, Yoo S M, Ahn H H, *et al.* Overexpression of Atg5 in mice activates autophagy and extends lifespan. *Nature Communications*, 2013, **4**: 2300
- [36] Johnson S C, Yanos M E, Kayser E B, *et al.* mTOR inhibition alleviates mitochondrial disease in a mouse model of leigh syndrome. *Science*, 2013, **342**(6165): 1524–1528
- [37] Caccamo A, Magri A, Medina D X, *et al.* mTOR regulates tau phosphorylation and degradation: implications for Alzheimer's disease and other tauopathies. *Aging Cell*, 2013, **12**(3): 370–380
- [38] Feng D, Liu L, Zhu Y, *et al.* Molecular signaling toward mitophagy and its physiological significance. *Experimental Cell Research*, 2013, **319**(12): 1697–1705
- [39] Palmer C S, Elgass K D, Parton R G, *et al.* Adaptor proteins MiD49 and MiD51 can act independently of Mff and Fis1 in Drp1 recruitment and are specific for mitochondrial fission. *J Biol Chem*, 2013, **288**(38): 27584–27593
- [40] Loson O C, Song Z, Chen H, *et al.* Fis1, Mff, MiD49, and MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission. *Mol Biol Cell*, 2013, **24**(5): 659–667.
- [41] Kim J, Moody J P, Edgerly C K, *et al.* Mitochondrial loss, dysfunction and altered dynamics in Huntington's disease. *Human Molecular Genetics*, 2010, **19**(20): 3919–3935
- [42] Wang X, Su B, Siedlak S L, *et al.* Amyloid-beta overproduction causes abnormal mitochondrial dynamics *via* differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(49): 19318–19323
- [43] Yang C C, Chen D, Lee S S, *et al.* The dynamin-related protein DRP-1 and the insulin signaling pathway cooperate to modulate *Caenorhabditis elegans* longevity. *Aging Cell*, 2011, **10**(4): 724–728
- [44] Ishihara N, Nomura M, Jofuku A, *et al.* Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice. *Nat Cell Biol*, 2009, **11**(8): 958–966
- [45] Lee S, Jeong S Y, Lim W C, *et al.* Mitochondrial fission and fusion mediators, hFis1 and OPA1, modulate cellular senescence. *J Biol Chem*, 2007, **282**(31): 22977–22983
- [46] Kanki T, Wang K, Cao Y, *et al.* Atg32 is a mitochondrial protein that confers selectivity during mitophagy. *Developmental Cell*, 2009, **17**(1): 98–109
- [47] Okamoto K, Kondo-Okamoto N, Ohsumi Y. Mitochondria-anchored receptor Atg32 mediates degradation of mitochondria *via* selective autophagy. *Developmental Cell*, 2009, **17**(1): 87–97
- [48] Kanki T, Kurihara Y, Jin X, *et al.* Casein kinase 2 is essential for mitophagy. *EMBO Reports*, 2013, **12**(9): 788–794
- [49] Liu L, Feng D, Chen G, *et al.* Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells. *Nat Cell Biol*, 2012, **14**(2): 177–185
- [50] Novak I, Kirkin V, McEwan D G, *et al.* Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance. *EMBO Reports*, 2010, **11**(1): 45–51
- [51] Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta S K, *et al.* Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature*, 2008, **454**(7201): 232–235
- [52] Zhang J, Randall M S, Loyd M R, *et al.* Mitochondrial clearance is regulated by Atg7-dependent and -independent mechanisms during reticulocyte maturation. *Blood*, 2009, **114**(1): 157–164
- [53] Narendra D P, Jin S M, Tanaka A, *et al.* PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biology*, 2010, **8**(1): e1000298
- [54] Vives-Bauza C, Zhou C, Huang Y, *et al.* PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(1): 378–383
- [55] Chen Y, Dorn G W, 2nd. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria. *Science*, 2013, **340**(6131): 471–475
- [56] Wang H, Song P, Du L, *et al.* Parkin ubiquitinates Drp1 for proteasome-dependent degradation: implication of dysregulated mitochondrial dynamics in Parkinson disease. *J Biol Chem*, 2011, **286**(13): 11649–11658
- [57] Kane L A, Youle R J. PINK1 and Parkin flag Miro to direct mitochondrial traffic. *Cell*, 2011, **147**(4): 721–723
- [58] Lee J Y, Nagano Y, Taylor J P, *et al.* Disease-causing mutations in parkin impair mitochondrial ubiquitination, aggregation, and HDAC6-dependent mitophagy. *J Cell Biol*, 2010, **189**(4): 671–679
- [59] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*, 2008, **132**(1): 27–42
- [60] Winslow A R, Chen C W, Corrochano S, *et al.* alpha-Synuclein impairs macroautophagy: implications for Parkinson's disease. *J Cell Biol*, 2010, **190**(6): 1023–1037

- [61] Zheng S, Clabough E B, Sarkar S, *et al.* Deletion of the huntingtin polyglutamine stretch enhances neuronal autophagy and longevity in mice. *PLoS Genetics*, 2010, **6**(2): e1000838
- [62] Mattson M P, Gleichmann M, Cheng A. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. *Neuron*, 2008, **60** (5): 748–766
- [63] Lee J H, Yu W H, Kumar A, *et al.* Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations. *Cell*, 2010, **141**(7): 1146–1158
- [64] Bossy-Wetzell E, Pettrilli A, Knott A B. Mutant huntingtin and mitochondrial dysfunction. *Trends in Neurosciences*, 2008, **31**(12): 609–616
- [65] Lipinski M M, Zheng B, Lu T, *et al.* Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107** (32): 14164–14169
- [66] Ravikumar B, Berger Z, Vacher C, *et al.* Rapamycin pre-treatment protects against apoptosis. *Human Molecular Genetics*, 2006, **15**(7): 1209–1216
- [67] McCay C M, Crowell M F, Maynard L A. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition*, 1989, **5**(3): 155–171; discussion 172
- [68] Kennedy B K, Steffen K K, Kaerberlein M. Ruminations on dietary restriction and aging. *Cell Mol Life Sci*, 2007, **64**(11): 1323–1328
- [69] Schulz T J, Zarse K, Voigt A, *et al.* Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metabolism*, 2007, **6**(4): 280–293
- [70] Selman C, Tullet J M, Wieser D, *et al.* Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. *Science*, 2009, **326**(5949): 140–144
- [71] Shimazu T, Hirschev M D, Newman J, *et al.* Suppression of oxidative stress by beta-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*, 2013, **339**(6116): 211–214
- [72] Merksamer P I, Liu Y, He W, *et al.* The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link. *Aging*, 2013, **5**(3): 144–150
- [73] Yu W, Dittenhafer-Reed K E, Denu J M. SIRT3 protein deacetylates isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) and regulates mitochondrial redox status. *J Biol Chem*, 2012, **287**(17): 14078–14086
- [74] Yi C, Ma M, Ran L, *et al.* Function and molecular mechanism of acetylation in autophagy regulation. *Science*, 2012, **336** (6080): 474–477
- [75] Lin S Y, Li T Y, Liu Q, *et al.* GSK3-TIP60-ULK1 signaling pathway links growth factor deprivation to autophagy. *Science*, 2012, **336**(6080): 477–481
- [76] Gomes A P, Price N L, Ling A J, *et al.* Declining NAD(+) induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell*, 2013, **155**(7): 1624–1638
- [77] Xu X, Duan S, Yi F, *et al.* Mitochondrial regulation in pluripotent stem cells. *Cell Metabolism*, 2013, **18**(3): 325–332
- [78] Armstrong L, Tilgner K, Saretzki G, *et al.* Human induced pluripotent stem cell lines show stress defense mechanisms and mitochondrial regulation similar to those of human embryonic stem cells. *Stem Cells*, 2010, **28**(4): 661–673
- [79] Bukowiecki R, Adjaye J, Prigione A. Mitochondrial function in pluripotent stem cells and cellular reprogramming. *Gerontology*, 2014, **60**(2): 174–182
- [80] Ryan S D, Dolatabadi N, Chan S F, *et al.* Isogenic human iPSC Parkinson's model shows nitrosative stress-induced dysfunction in MEF2-PGC1alpha transcription. *Cell*, 2013, **155**(6): 1351–1364
- [81] Wang S, Xia P, Ye B, *et al.* Transient activation of autophagy via Sox2-mediated suppression of mTOR is an important early step in reprogramming to pluripotency. *Cell Stem Cell*, 2013, **13**(5): 617–625
- [82] Liu G H, Qu J, Suzuki K, *et al.* Progressive degeneration of human neural stem cells caused by pathogenic LRRK2. *Nature*, 2012, **491**(7425): 603–607
- [83] Zhang W, Qu J, Suzuki K, *et al.* Concealing cellular defects in pluripotent stem cells. *Trends in Cell Biology*, 2013, **23** (12): 587–592

Autophagy, Mitochondrial Quality Control and Aging

ZHU Yu-Shan¹⁾, LIU Jin-Hua¹⁾, LU Tie-Yuan^{2)*}, CHEN Quan^{1,3)*}

¹⁾ College of Life Sciences, Nankai University, Tianjin 300071, China;

²⁾ Department of Health and Exercise Science, Tianjin University of Sport, Tianjin 300381, China;

³⁾ Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Healthy aging not only benefits every individual, it is also useful to meet the challenge of the upcoming aging society. This requires mechanistic studies of how aging occurs. Mitochondria are the most important organelle for energy production, free radical metabolism and programmed cell death. Damaged and dysfunctional mitochondria are selectively removed by a mechanism of mitochondrial autophagy or mitophagy to protect the cells from excessive oxidative stress. The defective mitochondrial quality control may be closely link with aging. Caloric restriction and physical exercise stimulate both general autophagy and selective mitophagy. These will improve mitochondrial function and hugely benefit healthy aging.

Key words mitochondrial, aging, reactive oxygen species, autophagy, mtDNA, mitochondrial quality control

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00017

*Corresponding author.

LU Tie-Yuan. Tel: 86-22-23925052, E-mail: tjlutieyuan@aliyun.com

CHEN Quan. Tel: 86-10-64807321, E-mail: chenq@ioz.ac.cn

Received: January 14, 2014 Accepted: January 22, 2014