

## 衰老及相关疾病细胞分子机制研究进展 \*

刘俊平<sup>1, 2, 3)\*\*</sup>

<sup>(1)</sup> 杭州师范大学衰老研究所, 杭州 311121; <sup>(2)</sup> *Department of Immunology, Monash University, Victoria, Australia;*

<sup>(3)</sup> *Department of Genetics, University of Melbourne, Melbourne, Australia*

**摘要** 人类及其他生物随时间推移逐渐发生细胞功能丧失, 即细胞衰老。这个过程如突显在某个组织器官, 则可引起这个组织和器官的衰老性疾病。然而, 最近的研究表明, 哺乳动物在出生之前胚胎发育的生理条件下, 即已经出现细胞和组织的复制性衰老现象。机制研究显示多种分子从细胞(核)内外引起生理性和应激性细胞复制性衰老。而自然界中某些生物随时间推移生命力增强、并不发生衰老。这些现象的分子机制, 还有如发生在脑及代谢性疾病中的非复制性细胞衰老等, 都还是个谜。本文就近期衰老的机制、细胞衰老的类型以及某些衰老相关疾病的分子基础的最新研究进展做一个扼要综述。论文包含以下几个部分: a. 细胞衰老的定义、分类和机制; b. 生理性衰老: 发育中程序化衰老; c. 内环境稳态与组织器官衰老; d. 一型细胞复制性衰老及相关疾病: 端粒长度与预测衰老及肿瘤预后、特发性肺纤维化、高血压; e. 二型非复制性细胞衰老及相关疾病: 帕金森病、糖尿病; f. 衰老与长寿的物种多样性。

**关键词** 细胞衰老, 端粒, 端粒酶, 线粒体, 内质网, 溶酶体, 长寿物种, 干细胞, 肺纤维化, 帕金森病, 糖尿病  
**学科分类号** Q255 **DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2014.00036

细胞衰老是许多疾病的重要危险因素, 与年龄相关的许多疾病常源于一个或一组细胞的损伤衰老<sup>[1-7]</sup>。分裂增殖中的细胞, 在衰老后永久性停止分裂, 被称为复制性衰老(senescence)。衰老的细胞通过释放信号分子引起或促进周围组织细胞发生衰老, 这种衰老细胞的分泌现象称为复制性衰老相关分泌表型(senescence associated secretory phenotype, SASP)<sup>[8-14]</sup>。清除组织器官中衰老的细胞, 可以延缓器官异常的发生, 促进生物体健康和寿命延长<sup>[15]</sup>。常见的复制性衰老是细胞复制性衰老(cell senescence), 偶尔可见生物的复制性衰老(organismal senescence)<sup>[16]</sup>、器官复制性衰老(organ senescence)<sup>[17-18]</sup>和细胞器复制性衰老(organelle senescence)<sup>[19]</sup>。细胞复制性衰老是细胞有丝分裂永久性阻滞的状态, 通常被称为细胞分裂的 Hayflick 极限<sup>[20]</sup>。相比分裂细胞静止期或可逆性退出细胞周期的 G0 状态, 复制性衰老细胞是细胞从分裂状态中不可逆转地退出细胞周期, 通常由 DNA 复制困难的压力<sup>[21-24]</sup>、致癌基因引起的应激压力<sup>[25-27]</sup>或某

些抑制细胞周期的抑癌基因不能克服引起<sup>[28]</sup>。作为一种防止细胞分裂、细胞永生化的机制, 细胞复制性衰老能够有效地防止复制细胞严重错误, 防止细胞携带错误过度增殖产生肿瘤<sup>[29-31]</sup>。最近研究发现, 复制性细胞衰老在生理条件下发生在哺乳动物的胚胎组织<sup>[29-30]</sup>, 但不发生在某些爬行动物中<sup>[32]</sup>, 从而提出了一些新的问题, 如复制性细胞衰老的机制以及与年龄的相关性、细胞衰老被遗传学程序化编程的机制和后遗传学可塑性重编程调控。分析细胞衰老(包括复制性衰老)的多样性, 阐明不同的机制及其在衰老相关疾病中的作用是十分重要的。

\* 国家重点基础研究发展计划(2012CB911204)资助项目, 国家自然科学基金面上项目(81170313, 81272889), 杭州师范大学攀登工程计划和澳大利亚国家健康与医学研究委员会资助项目。

\*\* 通讯联系人. Tel: 0571-28868083

E-mail: jpliu2020@gmail.com; jun-ping.liu@monash.edu

收稿日期: 2014-02-08, 接受日期: 2014-02-18

## 1 细胞衰老的定义、分类和机制

生物学家将衰老定义为年龄相关的或年龄渐进的内在生理功能下降, 导致与年龄相关的死亡率的增加和年龄相关生殖再生率的下降<sup>[33]</sup>. 细胞衰老则是年龄相关的细胞固有功能的丧失, 如细胞分裂复制、细胞内和细胞间的运输及通讯功能丧失, 最后导致衰老的细胞死亡或被其他细胞清除. 衰老发生在几乎所有类型的细胞, 包括生殖细胞系和干细胞<sup>[34-36]</sup>, 而不同类型的细胞衰老的特点和结果是不同的. 有丝分裂细胞停止细胞分裂显示细胞复制性衰老(senescence). 终末期分化的细胞不再进行分裂和复制, 如神经元、心肌细胞、骨骼肌细胞、脂肪细胞、骨细胞、组织巨噬细胞, 所以终末分化细胞的衰老主要表现为细胞完全分化所获得特定功能的丧失(如神经传递、肌肉收缩、激素及细胞因子的分泌释放). 有丝分裂细胞的复制性衰老, 导致具有再生能力的组织细胞减少、萎缩和损伤修复及再生功能障碍; 而终末期分化细胞衰老, 导致组织器官分化功能丧失引起的特殊疾病(如神经退行性疾病、肌肉萎缩、骨质疏松、糖尿病). 终末期分化细胞衰老也称为复制性衰老(senescence), 可能影响对不同类型细胞衰老机制的认识<sup>[37-40]</sup>.

在研究细胞衰老与疾病的关系中, 我们将常见的细胞衰老分为两类, 即复制性细胞衰老和非复制

性细胞衰老(分别称之为I型和II型细胞衰老). 前者主要由细胞复制压力导致染色体损伤反应、细胞复制障碍引起细胞复制功能的丧失, 而后者主要由细胞生产、加工、运输及内环境稳定压力导致细胞器等重要膜性结构损伤、细胞代谢障碍引起细胞特殊分化后的功能丧失. 大量研究表明, 非复制性即II型细胞衰老与很多细胞器功能异常有关, 如最近报道显示, 蛋白质折叠错误和内质网(endoplasmic reticulum, ER)压力与脑衰老疾病密切相关<sup>[41]</sup>, 母性遗传线粒体DNA的突变引发脑衰老<sup>[42-43]</sup>, 线粒体DNA聚合酶缺陷增加与伴随心脏扩大的衰老<sup>[44]</sup>. 又如, 通过自噬/溶酶体系统, 转录因子FOXO及其目的基因4E-BP能缓解由蛋白质聚合物诱导的肌细胞衰老<sup>[45]</sup>.

细胞复制性衰老(I型细胞衰老)研究得最多, 主要由于细胞有丝分裂中细胞复制或增殖压力引起的DNA损伤反应等复制障碍, 导致细胞周期阻滞, 通常是由于细胞周期依赖蛋白激酶(CDK)抑制因子增加导致的. 复制性衰老(replicative senescence)的特殊形式是应激引起过早衰老(stress-induced premature senescence/oncogene-induced senescence, SIPS/OIS)(图1). 大量证据表明, 细胞核内的端粒(染色体末端DNA)随着细胞分裂周期性、渐进性损耗, 最后引起细胞复制性衰老, 可发生在不同的真核有丝分裂细胞, 包括酵母细胞、纤毛虫细胞、造血干细胞和癌细胞<sup>[46-54]</sup>. 端粒双链和单链的DNA

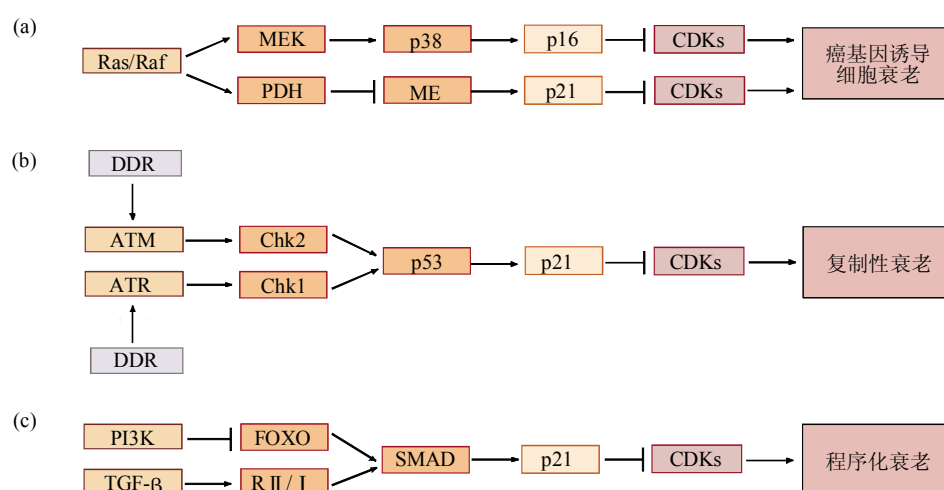


Fig. 1 Cartoon presentation of the mechanisms in oncogene-induced senescence (OIS), replicative senescence and developmentally programmed senescence

图1 细胞复制性衰老的不同模式

癌基因诱导细胞衰老(OIS)、DNA损伤引起复制性衰老以及发育中程序化衰老, 是通过细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)抑制因子介导的不可逆的细胞周期停滞. (a) 癌基因突变导致Ras GTP酶或者Raf蛋白激酶激活, 引发OIS. (b) DNA损伤反应(DDR)激活ATM和ATR蛋白激酶, 引发复制性衰老. (c) 细胞因子TGF-β或PI3激酶动员Smad, 引发程序化衰老.

损伤分别招募和激活 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR)激酶 ATM 和 ATR, 激活细胞周期依赖蛋白激酶(CDK)抑制因子, 导致细胞周期的永久抑制(图 1)。最近研究发现, 心脏发育的同源异型结构域转录因子 Meis1 是 CDK 抑制因子 p15、p16 及 p21 的共同上游转录因子, 过表达 Meis1 则抑制新生小鼠心肌细胞的有丝分裂, 敲除 Meis1 能使出生后小鼠心肌细胞增殖延长很长时间, 并能再激活成年小鼠心肌细胞的有丝分裂<sup>[55]</sup>, 表明 CDK 抑制因子是对决定细胞有丝分裂、复制性衰老以及靶向 Meis1 调控复制性衰老的重要节点。

OIS 的作用是阻断癌基因引起的细胞过度增殖, 起到防止癌基因引起肿瘤发生的作用<sup>[25, 56]</sup>。最近研究表明在 OIS 中 DDR 参与介导其过程<sup>[26-27]</sup>。正常的人细胞在激活癌基因(H-RasV12)后引起 OIS, 而抑制 DDR 可以解除 OIS。癌基因诱导的 DNA 复制压力, 包括复制子数量增加及 DNA 复制叉的进程改变, 都可能同时引起 DDR 和 OIS<sup>[26]</sup>。在 OIS 中, DNA 复制叉提前终止, 并可出现 DNA 双链断裂, 抑制 DDR 中 ATM 激酶可在小鼠体内抑制 OIS 并导致肿瘤发生<sup>[27]</sup>。

此外, 最近研究表明 OIS 还可能因细胞的代谢压力引发细胞周期阻滞。在 B-Raf(V600E)诱导的 OIS 中, 衰老细胞需同时抑制线粒体的丙酮酸脱氢酶(PDH)抑制酶——丙酮酸脱氢酶激酶 1 (PDK1)和激活 PDH 酶的丙酮酸脱氢酶磷酸酶 2 (PDP2)<sup>[25]</sup>。去磷酸化后的 PDH 活性得到激活, 增加了三羧酸循环(TCA 或 Krebs 循环)使用丙酮酸, 导致线粒体呼吸链和氧化还原压力升高进而细胞衰老<sup>[25]</sup>。恢复 PDK1 或 PDP2 表达水平都能抑制 PDH 和解除 OIS, 允许 B-Raf(V600E)驱动黑色素瘤的发生<sup>[25]</sup>。目前, PDH 激活和 OIS 是否与 DDR 及随后的 p53 激活有关还不清楚。最近报道, 人和小鼠细胞 TCA 循环中苹果酸酶 ME1 和 ME2 下调引起 OIS<sup>[28]</sup>。ME1 和 ME2 下调可能通过 MDM2 和 AMP 蛋白激酶激活 p53, 导致 OIS<sup>[28]</sup>。进一步研究需阐明在复制性衰老和应激引起过早衰老交汇的代谢途径中 ME1、ME2 和 PDH 的作用。

## 2 生理性细胞衰老: 发育中程序性衰老 (developmental and programmed senescence, DPS)

最近研究发现, 在发育中小鼠的胚胎组织, 如肢体末端、耳部及中肾, 存在细胞复制性衰老的特

征, 表现为  $\beta$  半乳糖苷酶活性、异染色质标记 (H3K9me3; 异染色质蛋白 1 或 HP1) 和细胞周期依赖的蛋白激酶抑制因子 p21 阳性, 以及细胞增殖标记 Ki67 或 BrdU 标记的 DNA 复制阴性<sup>[30, 57]</sup>。DPS 细胞将发生凋亡或被巨噬细胞清除<sup>[57]</sup>。这是生理环境下发生在胚胎发育期间细胞复制性衰老的首次报道, 其意义与胚胎发育期间某些组织发生细胞凋亡类似。特异性机制研究表明, DPS 不同于 OIS 和 DNA 损伤引起的复制性衰老, 没有明显的癌基因——p38-p16 或 DDR-ATM-p53 分子机制参与, 但在 DPS 中 Smad 信号和 p21 细胞周期抑制因子显著激活<sup>[30, 57]</sup>(图 1)。因此, DPS 最引人注目的特征, 可能是转化生长因子(TGF- $\beta$ )以及其他旁分泌和自分泌内环境中的细胞因子在诱导细胞衰老中的作用<sup>[30, 57]</sup>。此外, DPS 可能与 OIS 也有一些共性, 包括 p15 基因表达以及介导 SASP 的 MAP 激酶和 Rel/NF- $\kappa$ B 信号传导通路<sup>[57]</sup>。

目前 DPS 在发育过程中是如何被调控和如何导致细胞衰老的详细分子机制还有待进一步阐明。TGF- $\beta$  家族细胞因子在调节端粒酶活性中发挥重要作用, 同时 Smad3 是端粒酶逆转录酶基因的抑制子<sup>[58-62]</sup>, 事实上, 端粒酶受许多细胞因子调节<sup>[63]</sup>。最近的研究表明, p16<sup>INK4a</sup> 和 p15<sup>INK4b</sup> 在端粒 DNA 损伤反应中发挥重要作用<sup>[64-65]</sup>。因此, 端粒是否在 DPS 中受 TGF- $\beta$  影响而发挥作用有待进一步研究。此外, DPS 是否存在于其他发育和生理过程中(如免疫反应、伤口愈合、组织修复和器官再生)还是未知的。值得注意的是, DPS 胚胎检测阳性的组织区域是先天性缺陷频繁出现的区域<sup>[57]</sup>。

## 3 内环境稳态与组织器官衰老

最近研究发现, 摄食、肥胖导致的衰老与肠道产生的能引起基因突变的脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)密切相关。过多的 DCA 引起肝脏星状细胞衰老, 通过衰老相关分泌现象(SASP)分泌炎症因子, 导致肝衰老损伤和癌症<sup>[66]</sup>。动物实验研究发现, 将年轻动物和年老动物的循环系统连接起来, 年老动物骨骼肌和肝脏前体细胞得到明显改善<sup>[67]</sup>, 大脑中海马体的新细胞从少于 400 个增加近 1000 个<sup>[68]</sup>。进一步研究表明, 衰老动物心肌肥厚也可以通过这种异时同生的技术注入年轻动物的血液循环 4 周后受到控制, 表现为心肌细胞的减小和分子水平的重塑, 而这种作用与转化生长因子 TGF- $\beta$  家族中 GDF11 有关<sup>[69]</sup>。虽然还不知道 GDF11 是如何

调节心肌细胞的大小和生长的,但最近研究发现肌细胞膜蛋白 myomaker 介导肌肉母细胞融合<sup>[70]</sup>,而转录因子 Meis1 抑制心肌细胞分裂<sup>[55]</sup>.最近,在调控其他有丝分裂后的细胞再分裂增殖的研究中,发现了能使胰岛  $\beta$  细胞分化后再增殖的肝和脂肪组织表达的新激素 betatrophin<sup>[71]</sup>.

最近发现下丘脑分泌的促性腺激素释放激素(GnRH)对整个机体有抗衰老作用. GnRH 注射治疗小鼠引起衰老减缓和神经细胞再生,研究显示,脑衰老可能是全身衰老控制中心,而小神经胶质细胞与神经元相互作用可能导致下丘炎症、并与 IKK 激酶  $\beta$  (IKK- $\beta$ )以及 NF- $\kappa$ B 有关,引起 IKK- $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 抑制下丘脑激素促性腺激素释放激素表达和 GnRH 含量降低,导致衰老<sup>[72]</sup>.而增加小丘脑亮氨酸水平,则增加下丘脑 mTOR 激酶信号传导,增强瘦素(leptin)的作用,达到饮食减少和降低体重的目的<sup>[73]</sup>.抑制 mTOR 通过抑制三羧酸循环和脂类合成基因表达引起脂肪肝<sup>[74]</sup>.通过降低 mTOR 基因表达至正常的 1/4,小鼠的平均寿命延长了 20%,相当于将人类寿命延长了 16 年——从 79 岁延长至 95 岁<sup>[75]</sup>.这些沉默 mTOR 基因表达小鼠与普通小鼠相比,外表并无更多差异,但对比发现 mTOR 低表达小鼠在迷宫和平衡能力测试中普遍优于普通小鼠,表明它们与普通小鼠相比可能有更好的记忆力和平衡能力<sup>[75]</sup>.此外,在肌肉力量上基因工程小鼠也更胜一筹,但更为详细的研究发现,对该基因的干预所产生的延寿现象并没有影响到所有的组织和器官,如随着年龄的增长, mTOR 小鼠会获得更好的记忆力和平衡能力,但是它们的骨骼却会变差得更快、其骨量会发生严重损失,并且更容易被感染,这提示它们的骨骼和免疫系统功能可能受损<sup>[75]</sup>.

大量研究发现, mTOR 不仅介导胰岛素、生长因子、营养素的作用,参与对衰老、寿命、糖尿病、肥胖、肿瘤等衰老相关疾病的信号传导<sup>[76-77]</sup>,还是免疫细胞增殖、发育、分化成熟及衰老的信号传导通路中发挥重要作用的分子.部分抑制 mTOR 基因转录小鼠除体重较小外, B 细胞和 T 细胞数量明显减少,记忆性 T 细胞数量明显减少, T 细胞增殖和抗体产生都明显减少<sup>[78]</sup>.但雷帕霉素(rapamycin)抑制 mTOR 刺激 T 细胞和 B 细胞分化<sup>[79-80]</sup>.此外, mTOR 介导细胞介素引起的 Th 细胞的发育和增殖<sup>[81-84]</sup>.而对于调节性 T 细胞(Treg), mTOR 则介导 1-磷酸-神经鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate)受

体 1(S1P1)对 Treg 前体细胞成熟的抑制作用<sup>[84-85]</sup>或瘦素对 Treg 增殖的抑制作用<sup>[86]</sup>.限制必需氨基酸<sup>[87]</sup>或 rapamycin,短暂地抑制 mTOR<sup>[86]</sup>则引起 T 细胞受体细胞介素刺激 Treg 特异的转录因子 FOXP3 的表达和 Treg 增殖.最近报道, rapamycin 抑制 mTOR 导致糖皮质激素的非特异性抗炎作用的抑制<sup>[88]</sup>.关于 mTOR 细胞内机制,最近研究提示, mTOR 通过调控溶酶体自噬和间接通过基因表达,调控线粒体氧化磷酸化以及细胞周期而实现对能量代谢平衡、细胞器稳态以及细胞衰老的调控.能量限制后, mTOR 受抑制,蛋白激酶 AMPK 结合并磷酸化自噬启动激酶 ULK1,促进自噬;而营养过剩时, mTOR 对 ULK1 磷酸化,抑制 AMPK 的作用,抑制自噬<sup>[89-92]</sup>.最近报道, mTOR 直接调控溶酶体两个  $\text{Na}^+$  通道、调控溶酶体内环境稳态<sup>[93]</sup>. mTOR 通过转录因子 YY1 和 PGC-1 $\alpha$  激活线粒体氧化磷酸化酶的基因表达, rapamycin 抑制 mTOR 则抑制线粒体氧化磷酸化酶的基因表达<sup>[94]</sup>和线粒体异常引起的疾病<sup>[95]</sup>.最近, mTOR 三维立体结构显示了 mTOR 活性中心等重要潜在药物作用的靶点<sup>[96]</sup>.

## 4 一型细胞复制性衰老及相关疾病

典型细胞复制性衰老疾病包括单个和家族再生障碍性贫血<sup>[97]</sup>、骨髓增生异常综合症<sup>[98]</sup>、常染色体显性角化不良症<sup>[99-100]</sup>、X 相关的角化不良症<sup>[101]</sup>、特发性肺纤维化(详见 4.2),可能通过端粒结合蛋白的基因突变而诱发<sup>[102-104]</sup>.肿瘤也是细胞复制性衰老导致的另外一个极端,与细胞周期阻滞引起细胞衰老相反,肿瘤细胞逃逸了对 CDK 的抑制而发展成永生化导致癌症.因此,细胞复制性衰老异常疾病也可引起细胞增生导致良性或恶性细胞增殖.值得注意的是,组织衰老环境可能促进细胞某些基因突变,机体整体衰老可能伴随有某些细胞良性或恶性增生,如癌旁的组织细胞呈现增殖性抑制和复制性衰老,而癌细胞则永生化增殖.遗传高血压动物在血管平滑肌细胞中的端粒较为延长<sup>[105]</sup>,而在高血压病人的周期白细胞中端粒却明显缩短<sup>[106-109]</sup>.

### 4.1 端粒长度与预测衰老及肿瘤预后

通过检测端粒长度的变化来判断组织细胞复制性衰老的程度,已经逐渐被应用到人群中.但不同组织的端粒长度是否有什么不同直到最近才有答案. Aviv 和同事通过比较端粒长度在血液白细胞、骨骼肌细胞、皮肤及皮下脂肪细胞发现,在 87 例 19~77 岁不同年龄的人群中,虽然端粒在白细胞

中最短而在肌肉细胞最长,端粒缩短的速率在这4种组织中没有差别。研究者推测,在增殖(如血细胞和皮肤)和非增殖(如肌肉和脂肪)组织中端粒长度不同是在细胞增殖的生命早期阶段形成的,而成年后这些组织中的干细胞是以相似的速率进行复制的<sup>[110]</sup>。近年来统计学分析大量人血液白细胞端粒长度的研究发现,TERC和TERT基因的多样性与肿瘤和一些包括肺纤维化在内的衰老相关疾病有关,遗传风险分析显示端粒缩短增加冠心病的风险<sup>[111]</sup>。因此,端粒长度可能与上皮、内皮等有增殖能力的组织(包括肺上皮和血管内皮)中细胞衰老以及有关疾病密切相关,而周围循环血细胞端粒的长度能反映这些有增殖能力的组织中细胞的端粒长度。

端粒长度主要取决于端粒酶的活性。最近研究分析端粒酶TERT基因启动子结构发现,在60种1230例不同的恶性肿瘤中,TERT基因启动子有低和高基因突变两类。9种TERT基因突变高发的肿瘤几乎全部与自我复制低的组织肿瘤有关,包括黑色素瘤、脂肪瘤、肝癌、尿道肿瘤、舌鳞状上皮癌、髓母细胞瘤及神经胶质瘤<sup>[112]</sup>。TERT基因突变与端粒结合蛋白ATRAX基因突变不同时发生,表明TERT突变可能预示这些肿瘤的风险,可能成为临床诊断标记物<sup>[112]</sup>。最近在对47102丹麦人的研究中发现,其中3142人患了肿瘤,在对肿瘤诊断和预后的20年随访中,有1730人死于肿瘤,端粒的长度随年龄缩短、缩短的端粒与降低的存活时间密切相关<sup>[113]</sup>。这个研究指出,端粒缩短与患肿瘤风险无关但与不良预后关系密切<sup>[113]</sup>。除了端粒酶基因外,其他端粒相关基因,包括NAF1、OBFC1和RTEL1,也和衰老相关疾病关系密切<sup>[114]</sup>。其中RTEL1 DNA解旋酶突变和TIN2端粒蛋白突变类似,引起骨髓和免疫功能障碍及发育异常的Hoyeraal-Hreidarsson综合征<sup>[114]</sup>,RTEL1突变引起衰老的原因可能与端粒DNA解旋和复制障碍有关,RTEL1突变还引起p53突变依赖的肿瘤<sup>[115]</sup>。

最近,Chang和其同事<sup>[116]</sup>研究发现端粒明显缩短可以由端粒相关蛋白CDC1基因复合性杂合子突变引起。CDC1是端粒CST复合蛋白体的重要核心蛋白,CDC1基因突变是以一个复合杂合的方式,产生的CDC1蛋白不能与端粒结合,并引起STN1不稳定和发生降解,引发端粒进行性缩短和

融合,导致不同部位细胞衰老,临床上引起Coats plus综合症,病人表现为头发稀疏、指甲营养不良、颅内钙化、骨髓异常<sup>[116]</sup>。CDC1突变和CST复合体缺乏引起端粒DNA降解的机制还不清楚,其是否引起端粒酶或端粒相关蛋白复合体shelterin异常也有待进一步研究。中山大学松阳洲和同事发现,shelterin的TPP1蛋白磷酸化对调控shelterin维持端粒功能很重要。TPP1有许多磷酸化位点,而在细胞分裂的细胞周期S期晚期和G2/M期、TPP1的OB结构域内的丝氨酸111被磷酸化,在细胞周期依赖性端粒酶招募方面发挥重要调控作用,TPP1丝氨酸111位点突变导致端粒酶活性降低、端粒缩短<sup>[117]</sup>。最近报道,在没有端粒酶存在时,TERRA(noncoding telomeric repeat-containing RNA)与端粒DNA形成RNA-DNA杂交体,调控端粒DNA重组延长端粒,过表达RNase H对TERRA降解,导致端粒重组障碍和细胞衰老<sup>[118]</sup>。Cesare等<sup>[119]</sup>报道,端粒脱帽去保护引起的反应不同于DNA损伤反应,引起不同的ATM信号导致CHK2不被磷酸化,因此端粒不引起G2/M细胞周期停止,而通过细胞周期引起子细胞p53依赖的G1细胞周期阻滞,所以端粒脱帽去保护反应可能是在细胞不同代数之间的表观遗传信号介导,以保证细胞复制中端粒依赖细胞阻滞在基因组不稳定之前发生在稳定的G1期。

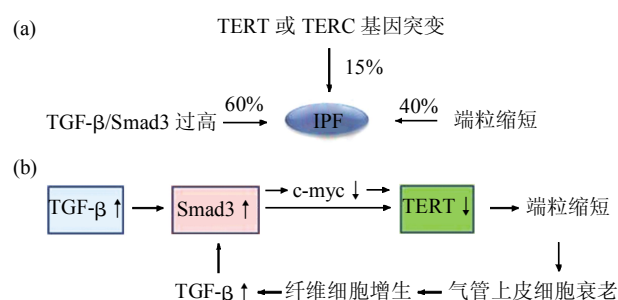
## 4.2 特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)为一种进行性的肺部恶性疾病,病理表现为肺上皮细胞复制性衰老、逐渐减少,肺泡间质层内细胞外基质纤维的聚集和逐渐增多,CT扫描可见的肺部蜂窝状结构改变作为确诊的重要依据<sup>[120-122]</sup>。平均诊断年龄为65岁左右,年龄越大,发病率越高。一旦确诊,平均生存期3~5年、病人往往因呼吸衰竭而死亡,目前尚无有效的治疗方法,且病死率逐年上升<sup>[120-122]</sup>。IPF发病原因不明,目前普遍认为端粒引起的肺泡上皮细胞复制性衰老是重要机制之一,研究发现在特发性肺纤维化的一些患者中端粒酶基因发生突变<sup>[103, 120, 122]</sup>。通过定位克隆、基因组扫描确定了端粒酶的TERC和TERT为部分IPF家系的致病基因,发现8%~15%家族性IPF患者携带端粒酶的催化亚基TERT或端粒酶的RNA亚单位TERC基因的编码区发生杂合子突变,25%~



40%的 IPF 患者端粒长度显著低于健康对照<sup>[102-103]</sup>. 另一研究显示 28 个家族性 IPF 患者中有三例 (10.7%) 具有 TERT 突变<sup>[123]</sup>. 而在散发的 IPF 患者中有 10% 的患者在周围循环血白细胞中有端粒缩短, 和家族性 IPF 相类似, 在肺泡上皮细胞亦有端粒缩短, 并在个别患者群中有 3% 病例有端粒酶的突变和其他器官的纤维化<sup>[124]</sup>. 通过动物模型证明端粒酶缺乏引起肺损伤, Lee 等<sup>[125]</sup>观察了端粒酶 TERC 敲除小鼠的肺组织病理变化, 发现 TERC<sup>-/-</sup>小鼠的肺泡变薄、增大, 肺上皮二型细胞明显较少、有 DNA 损伤反应及细胞凋亡, 但一型细胞正常、肺上皮弹性蛋白沉积没有变化和减少的胶原蛋白, 表明端粒酶缺陷引起肺祖细胞复制和增殖障碍.

因此, 细胞复制性衰老引起衰老性疾病的一个比较清楚的例子是肺上皮二型细胞衰老, 引起特发性肺纤维化, 由端粒酶基因突变导致端粒缩短介导. 为什么端粒酶 TERC 和 TERT 基因突变、肺上皮二型细胞衰老导致特发性肺纤维化的发生, 目前机制还不清楚. IPF 患者端粒缩短的比例明显高于端粒酶基因的比例, 这提示, 在端粒酶基因没有突变的细胞, 调节正常端粒酶的活性机制也可能出现问题, 最后导致端粒酶抑制. 所以我们不能排除在端粒酶基因正常的 IPF 病人中可能导致端粒酶活性持续抑制其他病理生理机制(图 2). 最近, 越来越多的研究发现, 在没有端粒酶基因突变的慢性阻塞性肺病(COPD)患者中, 肺组织及周围循环血细胞端粒明显缩短<sup>[126-132]</sup>, 支持端粒酶在这些肺病中受表观遗传机制调控导致持续性抑制的假说(图 2). 大量数据表明, TGF- $\beta$  在 IPF 及 COPD 肺组织产生增加, 而增强的 TGF- $\beta$  信号传导和其下游分子如 Smad3 在 IPF 及 COPD 病理过程、在肺上皮组织细胞复制性衰老及其他相关病理过程中扮演重要角色<sup>[133-142]</sup>. 值得注意的是, TGF- $\beta$  及 Smad3 明显抑制端粒酶 TERT 基因表达水平和端粒酶活性, 导致端粒缩短<sup>[58-59, 61, 143-145]</sup>. 因此, IPF 和 COPD 可能共享同样 TGF- $\beta$  驱使的端粒酶活性抑制和端粒缩短的分子异常, 导致肺上皮细胞复制性衰老, 端粒酶的质和量可能都参与了有丝分裂细胞染色体基因组稳定性的调控. 在 IPF 及 COPD 肺衰老相关病理演变中, TGF- $\beta$  和端粒酶可能作为重要的分子共同参与, 形成了一个细胞复制性衰老的恶性循环, 阻断这个相互影响的分子机制可能阻断 IPF 及 COPD 的发生和发展(图 2).



**Fig. 2 Model illustration of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) induced by environmental factor interactions with genetic elements, involving TGF- $\beta$  and telomere shortening**

**图 2 TGF- $\beta$  和端粒酶通路在特发性肺纤维化 (IPF) 中的作用**

(a) 约 60% IPF 患者肺组织 TGF- $\beta$  及 Smad3 信号分子增高, 约 15% 的 IPF 患者有端粒酶基因突变, 约 40% 的 IPF 患者有端粒缩短. (b) TGF- $\beta$ /Smad 直接和间接通过 c-myc 抑制端粒酶 TERT 基因表达, 引发肺上皮细胞衰老. 衰老细胞进一步通过 SASP 机制使 TGF- $\beta$  信号通路加强, 导致端粒酶持续性抑制和其他细胞端粒酶抑制正反馈分子调控恶性循环.

### 4.3 高血压

1997 年, Aviv 等<sup>[146]</sup>推测端粒可能参与了原发性高血压的病理生理过程. 自发性高血压大鼠(SHR)血管平滑肌细胞(VSMC)端粒长度明显延长, 端粒酶活性显著升高, 细胞增殖增加<sup>[105]</sup>. 基因分析显示端粒酶的催化亚单位 TERT 表达增加. 抑制了端粒酶活性, 通过特异性沉默 TERT 表达, 发现端粒酶活性抑制导致 VSMC 增殖受到抑制并出现凋亡, 表明 SHR 血管壁平滑肌细胞 TERT 基因异常激活后导致端粒酶活性增加, 使端粒延长, 赋予 VSMC 更大增殖潜能, 可能是高血压发展中血管病变的一个重要分子基础. 为研究细胞复制性衰老在血管重塑中的作用, Noureddine 等<sup>[106]</sup>对 124 位慢性阻塞性肺病(COPD)患者的肺血管重塑和肺动脉高血压进行研究, 通过右心导管插入实验和检测血细胞和血管壁变化, 发现循环血白细胞端粒长度和肺动脉高血压的严重程度呈明显负相关. 与 13 个年龄和性别相配的对照组比较, 14 位 COPD 的患者证明肺血管重构的严重性大, 并显示 VSMC p16、p21 和 Ki67 染色增加<sup>[106]</sup>. 值得注意的是, 复制性衰老的 VSMC 染色 p16 和 p21 基因几乎局限于血管中层, 然而 Ki67 阳性细胞在增厚血管新内膜明显增多. 除此之外, 研究还发现复制性衰老的 VSMC

通过产生旁分泌因子的释放、刺激非衰老的 VSMC 的增殖和迁移<sup>[106]</sup>。因此, 在动脉血管壁重塑中, 复制性衰老和增生 VSMC 复杂交错、相互作用, 具有端粒长度、端粒酶和细胞周期抑制因子的变化, 参与动脉高压形成。

Huda 等<sup>[108]</sup>对来自美国的 686 名男性进行周围循环血白细胞端粒长度的测量, 包括 181 名单卵生和 125 名双卵生双胞胎, 平均年龄在 73~85 岁之间(平均 77.5 岁)。通过双盲方法检测显示, 老龄人口中白细胞端粒长度以每年 71 个碱基对缩短( $P < 0.0001$ ), 没有证据显示在这些老龄人口中端粒长度受遗传因素的影响, 但是端粒长度却与共享的环境因素相关( $P < 0.0001$ )。高血压和心血管疾病的个体有端粒缩短的现象<sup>[108]</sup>。Benetos 等<sup>[107]</sup>测定了男性高血压病人中白细胞的端粒长度与颈动脉粥样硬化斑块的关系, 发现在 163 名已经治愈的男性高血压病患中, B 型超声颅外颈动脉斑块高血压患者的端粒长度短于没有动脉斑块高血压患者。此外, 杭州师范大学鞠振宇与同事<sup>[109]</sup>测量白细胞端粒长度作为高血压的危险度系数, 对来自中国 379 个健康对照和 388 个高血压病患者进行检查, 发现高血压患者端粒长度短于健康正常血压受试者。5 年的追踪观察发现, 端粒缩短的受试者比端粒较长的个体更容易发生冠脉疾病<sup>[109]</sup>。因此, 高血压患者的血管平滑肌细胞复制性衰老和增生分别具有短端粒和长端粒表型, 与正常血压对照组相比, 高血压患者循环血白细胞端粒较短, 此外, 短端粒者患动脉粥样硬化病变和冠心病的风险大大增加。

## 5 二型非复制性细胞衰老及相关疾病

非复制性细胞衰老主要是终末端完全分化细胞由合成、代谢压力导致的障碍引起的。分化后细胞的功能取决于产生细胞器的完整性和对退行性损伤的修复。细胞器损伤修复清除障碍, 或再生障碍 (organelle senescence), 引起细胞器功能丧失和损伤细胞器堆积, 导致细胞衰老和相关疾病。虽然细胞特异性功能的丧失是终末细胞衰老的指征, 目前还没有一个可以被用来广泛使用衡量终末分化细胞衰老的标记物。二型细胞衰老相关疾病包括神经退行性疾病以及其他非分裂细胞衰老导致的疾病。最近研究表明, 线粒体和 ER 损伤、溶酶体清除损伤的细胞器障碍与帕金森病和糖尿病密切相关。

### 5.1 帕金森病

帕金森病(PD)是一种常见的神经退行性疾病,

特点为中脑多巴胺能神经元的逐步丧失导致运动功能障碍。虽然大多数 PD 是散发的, 而衰老的神经元失去内在神经传递功能还不完全清楚, 但一部分患者的发病与生殖细胞携带有显性或隐性遗传基因突变有关。研究 PD 相关基因表明, 两个线粒体蛋白质在去除损伤线粒体或线粒体再生障碍方面发挥重要作用, 它们是 PINK1 激酶(PINK1-induced putative kinase 1, 由 PARK6 基因编码)和 parkin 泛素化酶 (RING-between-RING-type E3 泛素连接酶, 由最常见的突变基因 PARK2 编码)。PINK1 和 parkin 在质量控制上合作, 通过调节自噬清除受损的线粒体 (线粒体自噬)防止功能失常的线粒体积累<sup>[147-148]</sup>。

在受损的线粒体中 PINK1 增多和自磷酸化, 招募 parkin 引起溶酶体对受损的线粒体进行降解。线粒体膜电位下降后, PINK1 在线粒体上形成二聚体和二聚体分子间 PINK1 磷酸化, PINK1 基因突变(S402A)抑制激酶活性则抑制 PINK1 二聚体形成, 减少了 parkin 招募到去极化的线粒体上, 表明 PINK1 磷酸化依赖的 PINK1 二元复合物形成是 parkin 招募到受损线粒体上的重要一步<sup>[149]</sup>。一旦招募到去极化线粒体外膜(MOM), parkin 引起跨膜蛋白质 porin、GTPase mitofusin (Mfn)、Ras 家族 Miro、自噬受体及很多线粒体外膜蛋白泛素化<sup>[150]</sup>。parkin 活性中心 C431 残基突变则可以阻断这些过程, 而 C431 突变已在 PD 患者基因组中发现<sup>[150]</sup>。因此, parkin 基因 PARK2 引起 C431 位点突变可能导致损伤线粒体不能通过自噬而清除, 甚至聚集, 进一步引起细胞功能丧失和衰老。

在细胞应激情况下, 为维持线粒体完整性, parkin 增加对 NEMO(NF- $\kappa$ B essential modulator)的泛素化, 上调线粒体 GTPase OPA1<sup>[151]</sup>。NEMO 或 OPA1 丢失, parkin 对线粒体应激保护则丢失, 表明 parkin 对 NEMO 的泛素化、激活 NF- $\kappa$ B 和上调 OPA1 是 parkin 对线粒体在生理条件下调节细胞衰老的一部分<sup>[151]</sup>。在 parkin 引发神经元中线粒体蛋白泛素化的过程中, 线粒体外膜上的多亚基的泛素连接酶 SCF (Skp1-Cullin-F-box protein complex)泛素化作用得到调控, 使结合 SCF 靶蛋白识别组分 Fbw7 $\beta$  (F-box and WD repeat domain-containing 7 $\beta$ )的促生存因子 Mcl-1 稳定, parkin 突变导致 SCF (Fbw7 $\beta$ )失调引起生存蛋白 Mcl-1 泛素化蛋白水解, 导致多巴胺能神经元的死亡<sup>[152]</sup>。所以, 受 PINK1 招募, parkin 可能通过至少两种途径在线粒体维护线粒体稳态和神经元正常功能, 一是执行招募后通

过泛素化清除损伤线粒体、避免损伤聚集和细胞功能丧失衰老, 二是通过控制 SCF(Fbw7 $\beta$ )对生存蛋白 Mcl-1 的泛素化降解避免细胞凋亡. 最近研究表明, parkin 能泛素介导感染 M 肺结核杆菌的自噬, 表明 parkin 介导线粒体自噬和传染病之间的联系<sup>[153]</sup>. 当前对泛素连接酶负责催化细胞内细菌的泛素化知之甚少, 而研究发现 parkin 缺乏的小鼠与果蝇对各种细胞内细菌感染呈现敏感状态<sup>[153]</sup>. 人 PARK2 调节域的遗传多态性也与细胞内病原体易感性增加有关<sup>[153]</sup>. 这些发现意味着 parkin 可能也与细菌感染引起细胞衰老有关.

在寻找调控 parkin 易位到受损的线粒体中, Hasson 等<sup>[148]</sup>使用全基因组小干扰 RNA(siRNA)和高倍显微镜发现, 在线粒体外膜上 TOMM7 稳定 PINK1, 但定位在线粒体的 SIAH3 抑制线粒体损伤引起 PINK1 增加和 parkin 易位线粒体. HSPA1L (HSP70 家族成员)和 BAG4 在调节 parkin 易位起相反的调节作用<sup>[148]</sup>. Burchell 等<sup>[147]</sup>报道, Fbxo7 是一个具有 F-box 蛋白, 由早发性常染色体隐性 PD 突变的 PARK15 编码, 但 Fbxo7 与 PINK1 和 parkin 相互作用. 在细胞中降低表达 Fbxo7 导致 parkin 转位线粒体、mitofusin 1 (Mfn 1)泛素化及线粒体自噬缺陷; 而 Fbxo7 过表达则在果蝇能避免 Fbxo7 突变引起的 parkin 缺失<sup>[147]</sup>. 如 Chen 等<sup>[149]</sup>所示, 在小鼠心肌细胞敲除 Mfn2, 可以防止线粒体去极化激发的 parkin 线粒体易位和抑制线粒体自噬. Parkin 与 Mfn2 在线粒体外膜结合需要 PINK1 对 Mfn2 磷酸化, 因此 Mfn2 可能在 parkin 易位线粒体以及与 PINK1 互作中起重要调节质控作用<sup>[149]</sup>.

最近发现金属离子对 PINK1 有重要调节作用. 使用铁螯合剂去除人类成纤维细胞中铁离子, 产生了线粒体自噬加剧, 而此作用不需 PINK1 稳定或 parkin 激活<sup>[154]</sup>. 在果蝇中, 顺乌头酸酶(acon)是 PINK1 的一个主要抑制因子, 顺乌头酸酶位于线粒体, 但不依赖 parkin, 通过结合不稳定铁硫 [4Fe-4S]簇, 能够清除超氧化物释放过氧化氢和铁. PINK1 突变破坏了顺乌头酸对铁硫簇的保护并增加超氧化物, 导致氧化应激和线粒体损伤<sup>[155]</sup>. 因此, 铁离子螯合剂可能在 PD 的线粒体损伤中发挥一定作用. 此外, 提高 PINK1 活性的治疗方法可能会提高 PINK1-parkin 途径改善线粒体功能. 最新的研究表明, 使用 ATP 类似物 KTP 作为 PINK1 的新底物, 能增加野生型和 PD 相关突变体 (G309D) PINK1 的活性, 如将 KTP 运用到细胞中

可以增加 PINK1 活性和 parkin 在线粒体去极化时的招募, 降低线粒体在凋亡和轴突中活动<sup>[156]</sup>.

## 5.2 糖尿病

糖尿病是胰腺生产胰岛素的  $\beta$  细胞衰老或衰老组织中胰岛素受体信号不敏感导致的胰岛素绝对或相对不足. 研究不同的糖尿病模型或剥夺血清培养的细胞, 观察不到胰岛  $\beta$  细胞凋亡, 表明细胞凋亡不是成人胰岛  $\beta$  细胞最后命运的主要方式<sup>[157]</sup>. 历经几十年的研究, 胰岛  $\beta$  细胞衰老的机制仍旧未被阐明. Wolfram 综合征是一种在 WFS1 基因中常染色体隐性遗传紊乱引发的突变, 它具有胰岛素依赖型糖尿病、视神经萎缩、耳聋的特征<sup>[158]</sup>. 用从 Wolfram 综合征的个体中取得的多能性干细胞来生产胰岛素细胞, Shang 等<sup>[158]</sup>的研究表明, 缺少 WFS1 的  $\beta$  细胞内质网应激增加、胰岛素减少, 在暴露于实验性 ER 应激下的 Wolfram  $\beta$  细胞呈现出胰岛素加工分泌功能受损, 葡萄糖和其他促泌素引起的胰岛素分泌过程产生障碍<sup>[158]</sup>. 作为一种化学折叠和运输蛋白质伴侣分子, 4- 苯基丁酸, 改善胰岛素合成和分泌, 表明 ER 应激在 Wolfram 综合征的  $\beta$  细胞故障和其他形式糖尿病中扮演着关键的角色<sup>[158]</sup>.

在应激的  $\beta$  细胞中, 作为线粒体分裂的一种关键调节因子, dynamin-related protein 1 (DRP1)存在于 ER 调节 ER 形态<sup>[159]</sup>. DRP1 的突变体 (Ad-K38A)缺乏 GTP 酶活性, 不能水解 GTP, 抑制了脂肪酸诱导的 ER 伸展和线粒体分裂<sup>[159]</sup>. AMP 依赖蛋白激酶(AMPK)增加 DRP1 丝氨酸 637 位点的磷酸化, 在很大程度上阻止了 ER 及线粒体形态学上的改变, 但 DRP1 磷酸化位点突变体则阻断了蛋白激酶 AMPK 对 ER 和线粒体形态的调节作用<sup>[159]</sup>. 因此, DRP1 可能是 ER 和线粒体质控的一个 GTP 酶, 是在胰岛  $\beta$  细胞中 AMPK 下游的一个重要底物及效应蛋白, 参与调控线粒体代谢和 ER 应激反应以及细胞稳态<sup>[159]</sup>. 最近研究也显示, 在刺激  $\beta$  细胞胰岛素分泌时, 趋化因子 fractalkine (FKN)/CX3CR1 配体 / 受体信号通路在糖尿病中失常, 在衰老的胰岛和高脂肪饮食 / 肥胖中 FKN 呈现显著下降, 提示 FKN/CX3CR1 信号通路在控制 2 型糖尿病  $\beta$  细胞的功能障碍方面发挥着关键作用<sup>[160]</sup>. 在 CX3CR1 缺乏小鼠, 葡萄糖和 GLP-1 刺激胰岛素分泌均发生障碍, 而使用 FKN 则改善葡萄糖耐受性、刺激胰岛素分泌, 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  呈现 FKN 依赖性增加<sup>[160]</sup>, 表明 FKN 这个趋化因子



CX3C 亚家族唯一成员可能改善糖尿病中胰岛  $\beta$  细胞衰老和胰岛素分泌。

胰岛素抵抗反应了胰岛素作用在糖尿病中的重要性。最近北京大学肖瑞平团队发现, 胰岛素刺激葡萄糖代谢 70%~90% 发生在骨骼肌, 特异性 E3 泛素连接酶 53(MG53; TRIM72) 表达异常可以引起胰岛素受体和胰岛素受体底物 1(IRS1) 过度降解产生胰岛素作用耐受<sup>[161]</sup>。过表达 MG53, 引起代谢综合征特征性胰岛素抵抗、肥胖、高血压和血脂异常, 而敲除 MG53 能够维持胰岛素信号传导通路完整性, 从而阻止饮食引发的代谢综合征<sup>[161]</sup>。最近研究还发现, 骨骼肌细胞 ER 应激提高蛋白激酶 tribbles 3 表达水平<sup>[162]</sup>。高脂肪饲养的小鼠、肥胖症和 2 型糖尿病患者均有骨骼肌细胞 ER 增强和 tribbles 3 增加<sup>[162]</sup>。ER 应激因子毒胡萝卜素内酯和衣霉素也增加 tribbles 3, 而增加的 tribbles 3 受 NF- $\kappa$ B 调控并抑制 Akt。在 C2C12 肌管和小鼠胫骨前肌, tribbles 3 破坏胰岛素信号传导以及葡萄糖的摄取, 敲除或降低 tribbles 3 可以逆转 tribbles 3 引起的胰岛素作用和糖代谢异常<sup>[162]</sup>。最后, tribbles 3 敲除的小鼠在骨骼肌中对高脂肪饮食引起的胰岛素抗药性具有预防作用, 证明了 tribbles 3 通过 ER 应激介导骨骼肌对胰岛素抵抗<sup>[162]</sup>。关于 tribbles 3 引起骨骼肌胰岛素抵抗的原因、与 MG53 的关系、tribbles 3 是否通过上调 MG53 从而引起胰岛素抵抗, 还有待进一步研究。

最近, Ksr2(kinase suppressor ras2) 在人基因组变异与引起人早期发生肥胖有关, 而基因敲除 Ksr2 确实引起小鼠肥胖<sup>[163]</sup>。Ksr1 和 Ksr2 具有 Raf-MEK-ERK 作用的脚架蛋白功能, Ksr2 异常同时伴有 Raf-MEK-ERK 信号传导异常和脂肪酸、葡萄糖氧化损伤<sup>[163]</sup>。此外, Ksr2 突变携带者表现儿童食欲过盛、低心率、基础代谢率低和严重的胰岛素抵抗<sup>[163]</sup>。突变 Ksr2 型与野生型 Ksr2 对 AMPK 的影响没有不同<sup>[163]</sup>, 但 Ksr2 可能于特定条件下与 AMPK 互作调控胰岛素功能和 AMPK 介导的能量代谢作用<sup>[163-164]</sup>。因此, 与 MG53 和 tribbles 3 相反, 缺乏 Ksr2 通过引起代谢异常、过食和肥胖导致胰岛素抵抗。

脂肪细胞衰老生物学是一个需要深入研究的领域。脂肪细胞核受体 PPAR $\gamma$ (过氧化物酶增生生物激活受体  $\gamma$ ), 已被认定为胰岛素增敏药噻唑烷二酮类的分子靶标。最近研究表明, 高脂饮食通过调节 PPAR $\gamma$  诱导脂肪组织成纤维细胞生长因子 1(FGF1)

表达, 从而调节脂肪细胞的稳态<sup>[165]</sup>。缺少 FGF1 的小鼠引起脂肪组织发生严重的炎症反应, 包括异常脂肪细胞大小的分布和胰脂酶异常表达, 导致明显的糖尿病样表型<sup>[165]</sup>。然而, 慢性和低度胰岛素抵抗的脂肪组织炎症是普通 1 型和 2 型糖尿病的共同问题<sup>[166]</sup>。长期营养过盛引发内脏脂肪组织和其他组织的白细胞积聚, 导致胰岛素抵抗、2 型糖尿病和脂肪肝<sup>[166]</sup>, 而脂肪中 M2 型巨噬细胞则是脂肪组织稳态所必需的、失去 M2 巨噬细胞或敲除 Trib1 泛素连接酶 COP1 的介导蛋白也会引起小鼠糖尿病<sup>[167]</sup>。最近发现, 调节性 T 细胞(Treg)群与脂肪炎症和胰岛素敏感相关<sup>[166, 168]</sup>。在肥胖小鼠中使用噻唑烷二酮药物吡格列酮的研究表明, Treg 细胞表达的 PPAR $\gamma$  对于完全恢复胰岛素敏感度显得十分重要<sup>[166]</sup>。因此, 通过 FGF1 和 PPAR $\gamma$  受体, 脂肪细胞与炎细胞之间的互作、调节脂肪细胞对胰岛素作用的敏感性和抵抗的平衡。

除以上细胞因子的作用外, 2 型糖尿病中肠道菌群亦起重要作用。在住院的 2 型糖尿病人中检验肠道微生物含量, Qin 等<sup>[169]</sup>通过宏基因组相关研究(MGWAS)对来自 345 个中国人的肠道微生物 DNA 进行了两阶段 MGWAS 深度测序, 发现 2 型糖尿病患者具有中等程度的肠道微生物生态失调, 丁酸盐产生的细菌普遍减少, 各种机会病原体增加, 同时其他有硫酸盐还原和氧化应激抵抗功能的微生物富集。Cabreiro 等<sup>[170]</sup>最近也报道, 广泛应用的糖尿病处方药二甲双胍对治疗 2 型糖尿病、代谢综合征及增加寿命的作用可能和改变肠道共生菌代谢有关。二甲双胍延长了与大肠杆菌共培养的线虫寿命, 且寿命延长程度与大肠杆菌菌种对二甲双胍敏感性和葡萄糖浓度有关<sup>[170]</sup>。在哺乳动物, 肠道微生物影响宿主代谢(包括代谢疾病), 因此, 二甲双胍引起的微生物代谢改变可能有助于糖尿病的治疗<sup>[170]</sup>。除肠道菌群和二甲双胍的作用外, 运动已经被证明对于控制糖尿病是有益的。最近研究显示溶酶体功能介导运动带来的相关效应。在喂养的实验小鼠中, 运动锻炼明显增加小鼠骨骼肌和心肌的自噬现象, 但是在刺激物诱导的自噬缺陷小鼠(BCL2 AAA 小鼠, 含 BCL2 磷酸化作用位点突变), 运动锻炼中葡萄糖的代谢则不能得到改善, 并显示耐力下降。因此, 运动锻炼增加自噬, 而分子 BCL2 是小鼠运动锻炼诱导自噬中的一种决定性调控因子<sup>[171]</sup>。

## 6 衰老与长寿的物种多样性

近来研究表明,许多生命并不衰老,这类生命随着年龄增长死亡率并不增加反而降低,提示在生命王国中必有我们还不知道的细胞复兴再生机制<sup>[32]</sup>. Jones 等<sup>[32]</sup>比较 46 个不同物种的生育率和死亡率,其中包括 11 种哺乳动物,12 种其他脊椎动物,10 种无脊椎动物,12 种维管植物和一种绿藻.这些物种在寿命长短方面存在很大差异,但生命的衰老程度和寿命没有明显联系.衰老程度随寿命的变化情况,包括增加、恒定的、减少、上升再下降、下降再上升等不同轨迹,但大致上可以将 46 种生命分为随着年龄增长死亡率提高、恒定以及降低三类<sup>[32]</sup>.寿命的时间范围从水螅 1400 年到线虫仅有 25 日<sup>[32]</sup>.在死亡率随着年龄的增长急剧增加的 24 种生命中,11 种有较长寿命,13 种具有相对短的寿命;而在 24 种没有复制性衰老的生命中,13 种具有较长的寿命,11 种有相对较短的寿命<sup>[32]</sup>.在死亡率和生育率大致恒定的生命中,脊椎动物有环颈鹈和红腿蛙,无脊椎动物包括寄居蟹(*Pagurus longicarpus*)和红鲍鱼,维管束植物有大杜鹃(*Rhododendron maximum*)和有防卫器官的滨藜(*Rhododendron maximum arpa*)<sup>[32]</sup>.

寿命恒定和细胞再生的机制还不清楚.生物的无性繁殖、模块化、生精细胞没有体细胞的隔离、保护干细胞微环境、再生能力和缺乏多样化的细胞类型,可能会促使一些生命在进化中免于衰老<sup>[32]</sup>.生命拥有不同的抗衰老机制克服如端粒缩短、基因突变、RNA 和蛋白质的损失退化.哺乳动物组织对抗衰老的重要机制可能还包括细胞内修复能力的上调、重复利用、再造以及增强的细胞自我更新和再繁殖能力.大多数哺乳动物组织中存在干细胞,但干细胞对于组织器官的稳态和损伤修复的贡献却有很大差别<sup>[172]</sup>.随年龄增长,哺乳动物组织再生的可能性减退,目前我们还不清楚干细胞衰老是由细胞内在的衰老机制亦或是由衰老的组织环境引起的<sup>[172]</sup>.生物进化中一些机制诞生、一些机制消亡,赋予了生命不同的死亡率和生殖率,死亡率逐渐下降而生殖率逐渐增强这种生命过程是可能的<sup>[32]</sup>.许多衰老生物学方面的专家相信,延缓衰老不是能否的问题,而是什么时候实现的问题<sup>[173]</sup>.当前,人类衰老的过程没有加速,而死亡延后、寿命延长了,人类正进入健康的长寿时代,并可能健康地存活到更大的年纪<sup>[174]</sup>.

致谢 作者感谢实验室团队成员和其他同道的支持.

## 参 考 文 献

- [1] Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, *et al.* Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease: a systematic review of the literature. *Br J Haematol*, 2013, **161** (6): 832–842 (DOI: 10.1111/bjh.12335)
- [2] Cox C J, Sharma M, Leckman J F, *et al.* Brain human monoclonal autoantibody from sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: implications in human disease. *J Immunol*, 2013, **191** (11): 5524–5541 (DOI: 10.4049/jimmunol.1102592)
- [3] Kakizoe T, Tanooka H, Tanaka K, *et al.* Single-cell origin of bladder cancer induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine in mice with cellular mosaicism. *Gann*, 1983, **74**(4): 462–465
- [4] Rinaldi F, Mairs R J, Wheldon T E, *et al.* Clonality analysis suggests that early-onset acute lymphoblastic leukaemia is of single-cell origin and implies no major role for germ cell mutations in parents. *Br J Cancer*, 1999, **80**(5–6): 909–913 (DOI: 10.1038/sj.bjc.6690440)
- [5] Pistoia V, Roncella S, Di Celle P F, *et al.* Emergence of a B-cell lymphoblastic lymphoma in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence for the single-cell origin of the two tumors. *Blood*, 1991, **78**(3): 797–804
- [6] Cleary M L, Galili N, Trela M, *et al.* Single cell origin of bigenotypic and biphenotypic B cell proliferations in human follicular lymphomas. *J Exp Med*, 1988, **167**(2): 582–597
- [7] Tanooka H, Tanaka K. Evidence for single-cell origin of 3-methylcholanthrene-induced fibrosarcomas in mice with cellular mosaicism. *Cancer Res*, 1982, **42**(5): 1856–1858
- [8] Tchkonja T, Zhu Y, van Deursen J, *et al.* Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest*, 2013, **123**(3): 966–972 (DOI: 10.1172/JCI64098)
- [9] Acosta J C, Banito A, Wuestefeld T, *et al.* A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol*, 2013, **15**(18): 978–990 (DOI: 10.1038/ncb2784)
- [10] Hoare M, Narita M. Transmitting senescence to the cell neighbourhood. *Nat Cell Biol*, 2013, **15** (8): 887–889 (DOI: 10.1038/ncb2811)
- [11] Zhao Y, Chen F, Chen S, *et al.* The Parkinson's disease-associated gene PINK1 protects neurons from ischemic damage by decreasing mitochondrial translocation of the fission promoter Drp1. *J Neurochem*, 2013 (DOI: 10.1111/jnc.12340)
- [12] Yoshimoto S, Loo T M, Atarashi K, *et al.* Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*, 2013, **499** (7456): 97–101 (DOI: 10.1038/nature12347)
- [13] Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol*, 2013, **75**: 685–705 (DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183653)
- [14] Coppe J P, Desprez P Y, Krtolica A, *et al.* The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*, 2013, **5**: 99–118 (DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144)

- [15] Baker D J, Wijshake T, Tchkonian T, *et al.* Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*, 2011, **479** (7372): 232–236 (DOI: 10.1038/nature10600)
- [16] Mitteldorf J, Pepper J W. How can evolutionary theory accommodate recent empirical results on organismal senescence. *Theory Biosci*, 2007, **126** (1): 3–8 (DOI: 10.1007/s12064-007-0001-0)
- [17] de Jesus B B, Blasco M A. Assessing cell and organ senescence biomarkers. *Circ Res*, 2012, **111** (1): 97–109 (DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247866)
- [18] Fine, R. E. Vesicles without clathrin: intermediates in bulk flow exocytosis. *Cell*, 1989, **58**(4): 609–610
- [19] Chen Y, Dorn G W, 2nd. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria. *Science*, 2013, **340**(6131): 471–475(DOI: 10.1126/science.1231031)
- [20] Hayflick L, Moorhead P S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1961(Dec 25): 585–621
- [21] Liu J P, Nicholls C, Chen S M, *et al.* Strategies of treating cancer by cytokine regulation of chromosome end remodelling. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, **37**(1): 88–92(DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05251.x)
- [22] Bayne S, Jones M E, Li H, *et al.* Estrogen deficiency leads to telomerase inhibition, telomere shortening and reduced cell proliferation in the adrenal gland of mice. *Cell Res*, 2008, **18**(11): 1141–1150(DOI: 10.1038/cr.2008.291)
- [23] Li H, Liu J P. Signaling on telomerase: a master switch in cell aging and immortalization. *Biogerontology*, 2002, **3**(1–2): 107–116
- [24] Liu J P. Studies of the molecular mechanisms in the regulation of telomerase activity. *FASEB J*, 1999, **13**(15): 2091–2104
- [25] Kaplon J, Zheng L, Meissl K, *et al.* A key role for mitochondrial gatekeeper pyruvate dehydrogenase in oncogene-induced senescence. *Nature*, 2013, **498** (7452): 109–112 (DOI: 10.1038/nature12154)
- [26] 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** (7119): 638–642 (DOI: 10.1038/nature05327)
- [27] Bartkova J, Rezaei N, Lontos M, *et al.* Oncogene-induced senescence is part of the tumorigenesis barrier imposed by DNA damage checkpoints. *Nature*, 2006, **444** (7119): 633–637 (DOI: 10.1038/nature05268)
- [28] Jiang P, Du W, Mancuso A, *et al.* Reciprocal regulation of p53 and malic enzymes modulates metabolism and senescence. *Nature*, 2013, **493**(7434): 689–693(DOI: 10.1038/nature11776)
- [29] Banito A, Lowe S W. A new development in senescence. *Cell*, 2013, **155**(5): 977–978(DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.050)
- [30] Munoz-Espin D, Canamero M, Maraver A, *et al.* Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell*, 2013, **155**(5): 1104–1118(DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.019)
- [31] Senescence and cell death. *Nature*, 2001, **409**(6823): 1123–1124
- [32] Jones O R, Scheuerlein A, Salguero-Gomez R, *et al.* Diversity of ageing across the tree of life. *Nature*, 2014, **505** (7482): 169–173 (DOI: 10.1038/nature12789)
- [33] Flatt T. A new definition of aging?. *Front Genet*, 2012, **3**: 148(DOI: 10.3389/fgene.2012.00148)
- [34] Signer R A, Morrison S J. Mechanisms that regulate stem cell aging and life span. *Cell Stem Cell*, 2013, **12** (2): 152–165 (DOI: 10.1016/j.stem.2013.01.001)
- [35] Rodgers J T, Rando T A. Sprouting a new take on stem cell aging. *EMBO J*, 2012, **31** (21): 4103–4105 (DOI: 10.1038/emboj.2012.281)
- [36] Jones L S, Berndtson W E. A quantitative study of Sertoli cell and germ cell populations as related to sexual development and aging in the stallion. *Biol Reprod*, 1986, **35**(1): 138–148
- [37] Cohen G. The pathobiology of Parkinson's disease: biochemical aspects of dopamine neuron senescence. *J Neural Transm Suppl*, 1983, **19**: 89–103
- [38] Yang X, Doser T A, Fang C X, *et al.* Metallothionein prolongs survival and antagonizes senescence-associated cardiomyocyte diastolic dysfunction: role of oxidative stress. *FASEB J*, 2006, **20**(7): 1024–1026(DOI: 10.1096/fj.05-5288)
- [39] Dong W, Cheng S, Huang F, *et al.* Mitochondrial dysfunction in long-term neuronal cultures mimics changes with aging. *Med Sci Monit*, 2011, **17**(4): BR91–96(DOI: 10.12659/MSM.881706)
- [40] Geng Y Q, Guan J T, Xu X, *et al.* Senescence-associated beta-galactosidase activity expression in aging hippocampal neurons. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, **396**(4): 866–869 (DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.05.011)
- [41] Uehara T, Nakamura T, Yao D, *et al.* S-nitrosylated protein-disulphide isomerase links protein misfolding to neurodegeneration. *Nature*, 2006, **441** (7092): 513–517 (DOI: 10.1038/nature04782)
- [42] Johnson M S, Mitchell R, Thomson F J. The priming effect of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) but not LHRH-induced gonadotropin release, can be prevented by certain protein kinase C inhibitors. *Mol Cell Endocrinol*, 1992, **85** (3): 183–193
- [43] 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 (DOI: 10.1038/nature12474)
- [44] Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, *et al.* Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*, 2004, **429** (6990): 417–423 (DOI: 10.1038/nature02517)
- [45] Demontis F, Perrimon N. FOXO/4E-BP signaling in *Drosophila* muscles regulates organism-wide proteostasis during aging. *Cell*, 2010, **143**(5): 813–825(DOI: 10.1016/j.cell.2010.10.007)
- [46] Schaeetzlein S, Kodandaramireddy N R, Ju Z, *et al.* Exonuclease-1 deletion impairs DNA damage signaling and prolongs lifespan of telomere-dysfunctional mice. *Cell*, 2007, **130** (5): 863–877 (DOI: 10.1016/j.cell.2007.08.029)
- [47] Lundblad V, Blackburn E H. An alternative pathway for yeast telomere maintenance rescues est1- senescence. *Cell*, 1993, **73**(2): 347–360
- [48] Lundblad V, Szostak J W. A mutant with a defect in telomere elongation leads to senescence in yeast. *Cell*, 1989, **57**(4): 633–643
- [49] d'Adda di Fagagna F, Reaper P M, Clay-Farrace L, *et al.* A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature*, 2003, **426**(6963): 194–198(DOI: 10.1038/nature02118)
- [50] Wong K K, Maser R S, Bachoo R M, *et al.* Telomere dysfunction

- and Atm deficiency compromises organ homeostasis and accelerates ageing. *Nature*, 2003, **421** (6923): 643–648 (DOI: 10.1038/nature01385)
- [51] Hastie N D, Dempster M, Dunlop M G, *et al.* Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature*, 1990, **346**(6287): 866–868(DOI: 10.1038/346866a0)
- [52] Yu G L, Bradley J D, Attardi L D, *et al.* *In vivo* alteration of telomere sequences and senescence caused by mutated Tetrahymena telomerase RNAs. *Nature*, 1990, **344**(6262): 126–132 (DOI: 10.1038/344126a0)
- [53] Karlseder J, Smogorzewska A, de Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. *Science*, 2002, **295**(5564): 2446–2449(DOI: 10.1126/science.1069523)
- [54] Nicholls C, Pinto A R, Li H, *et al.* Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) induces cancer cell senescence by interacting with telomerase RNA component. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109** (33): 13308–13313 (DOI: 10.1073/pnas.1206672109)
- [55] Mahmoud A I, Kocabas F, Muralidhar S A, *et al.* Meis1 regulates postnatal cardiomyocyte cell cycle arrest. *Nature*, 2013, **497**(7448): 249–253(DOI: 10.1038/nature12054)
- [56] Kang T W, Yevsa T, Woller N, *et al.* Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature*, 2011, **479**(7374): 547–551(DOI: 10.1038/nature10599)
- [57] Storer M, Mas A, Robert-Moreno A, *et al.* Senescence is a developmental mechanism that contributes to embryonic growth and patterning. *Cell*, 2013, **155**(5): 1119–1130(DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.041)
- [58] Li H, Xu D, Li J, *et al.* Transforming growth factor beta suppresses human telomerase reverse transcriptase (hTERT) by Smad3 interactions with c-Myc and the hTERT gene. *J Biol Chem*, 2006, **281**(35): 25588–25600
- [59] Li H, Xu D, Toh B, *et al.* TGF-beta and cancer: is Smad3 a repressor of hTERT gene?. *Cell Res*, 2006, **16**(2): 169–173
- [60] Cassar L, Li H, Pinto A R, *et al.* Bone morphogenetic protein-7 inhibits telomerase activity, telomere maintenance, and cervical tumor growth. *Cancer Res*, 2008, **68** (22): 9157–9166 (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1323)
- [61] Katik I, Mackenzie-Kludas C, Nicholls C, *et al.* Activin inhibits telomerase activity in cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **389**(4): 668–672(DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.09.055)
- [62] Liu J P, Nicholls C, Chen S M, *et al.* Strategies of treating cancer by cytokine regulation of chromosome end remodelling. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, **17** (1): 88–92 (DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05251.x)
- [63] Liu J P, Chen S M, Cong Y S, *et al.* Regulation of telomerase activity by apparently opposing elements. *Ageing Res Rev*, 2010, **9**(3): 245–256(DOI: 10.1016/j.arr.2010.03.002)
- [64] Wang Y, Sharpless N, Chang S. p16 (INK4a) protects against dysfunctional telomere-induced ATR-dependent DNA damage responses. *J Clin Invest*, 2013, **123**(10): 4489–4501(DOI: 10.1172/JCI69574)
- [65] Yasaei H, Gilham E, Pickles J C, *et al.* Carcinogen-specific mutational and epigenetic alterations in INK4A, INK4B and p53 tumour-suppressor genes drive induced senescence bypass in normal diploid mammalian cells. *Oncogene*, 2013, **32**(2): 171–179 (DOI: 10.1038/onc.2012.45)
- [66] Yoshimoto S, Loo T M, Atarashi K, *et al.* Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*, 2013, **499** (7456): 97–101 (DOI: 10.1038/nature12347)
- [67] Conboy I M, Conboy M J, Wagers A J, *et al.* Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature*, 2005, **433**(7027): 760–764(DOI: 10.1038/nature03260)
- [68] Villeda S A, Luo J, Mosher K I, *et al.* The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*, 2011, **477**(7362): 90–94(DOI: 10.1038/nature10357)
- [69] Loffredo F S, Steinhauser M L, Jay S M, *et al.* Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*, 2013, **153**(4): 828–839(DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.015)
- [70] Millay D P, O'Rourke J R, Sutherland L B, *et al.* Myomaker is a membrane activator of myoblast fusion and muscle formation. *Nature*, 2013, **499**(7458): 301–305(DOI: 10.1038/nature12343)
- [71] Yi P, Park J S, Melton D A. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic beta cell proliferation. *Cell*, 2013, **153**(4): 747–758(DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.008)
- [72] Zhang G, Li J, Purkayastha S, *et al.* Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-beta, NF-kappaB and GnRH. *Nature*, 2013, **497**(7448): 211–216(DOI: 10.1038/nature12143)
- [73] Cota D, Proulx K, Smith K A, *et al.* Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science*, 2006, **312** (5775): 927–930 (DOI: 10.1126/science.1124147)
- [74] Chaveroux C, Eichner L J, Dufour C R, *et al.* Molecular and genetic crosstalks between mTOR and ERalpha are key determinants of rapamycin-induced nonalcoholic fatty liver. *Cell Metab*, 2013, **17**(4): 586–598(DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.003)
- [75] Wu J J, Liu J, Chen E B, *et al.* Increased mammalian lifespan and a segmental and tissue-specific slowing of aging after genetic reduction of mTOR expression. *Cell Rep*, 2013, **4** (5): 913–920 (DOI: 10.1016/j.celrep.2013.07.030)
- [76] Wullschlegel S, Loewith R, Hall M N. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*, 2006, **124** (3): 471–484 (DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.016)
- [77] Kaeblerlein M, Kennedy B K. Ageing: A midlife longevity drug? *Nature*, 2009, **460**(7253): 331–332(DOI: 10.1038/460331a)
- [78] Zhang S, Readinger J A, DuBois W, *et al.* Constitutive reductions in mTOR alter cell size, immune cell development, and antibody production. *Blood*, 2011, **117** (4): 1228–1238 (DOI: 10.1182/blood-2010-05-287821)
- [79] Keating R, Hertz T, Wehenkel M, *et al.* The kinase mTOR modulates the antibody response to provide cross-protective immunity to lethal infection with influenza virus. *Nat Immunol*, 2013, **14**(12): 1266–1276(DOI: 10.1038/ni.2741)
- [80] Araki K, Turner A P, Shaffer V O, *et al.* mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nature*, 2009, **460** (7251): 108–112 (DOI: 10.1038/nature08155)
- [81] Chang J, Burkett P R, Borges C M, *et al.* MyD88 is essential to sustain mTOR activation necessary to promote T helper 17 cell proliferation by linking IL-1 and IL-23 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(6): 2270–2275(DOI: 10.1073/pnas.1206048110)
- [82] Delgoffe G M, Pollizzi K N, Waickman A T, *et al.* The kinase

- mTOR regulates the differentiation of helper T cells through the selective activation of signaling by mTORC1 and mTORC2. *Nat Immunol*, 2011, **12**(4): 295–303(DOI: 10.1038/ni.2005)
- [83] Gulen M F, Kang Z, Bulek K, *et al.* The receptor SIGIRR suppresses Th17 cell proliferation *via* inhibition of the interleukin-1 receptor pathway and mTOR kinase activation. *Immunity*, 2010, **32**(1): 54–66(DOI: 10.1016/j.immuni.2009.12.003)
- [84] Liu G, Yang K, Burns S, *et al.* The S1P(1)-mTOR axis directs the reciprocal differentiation of T(H)1 and T(reg) cells. *Nat Immunol*, 2010, **11**(11): 1047–1056(DOI: 10.1038/ni.1939)
- [85] Liu G, Burns S, Huang G, *et al.* The receptor S1P1 overrides regulatory T cell-mediated immune suppression through Akt-mTOR. *Nat Immunol*, 2009, **10** (7): 769–777 (DOI: 10.1038/ni.1743)
- [86] Procaccini C, De Rosa V, Galgani M, *et al.* An oscillatory switch in mTOR kinase activity sets regulatory T cell responsiveness. *Immunity*, 2010, **33** (6): 929–941 (DOI: 10.1016/j.immuni.2010.11.024)
- [87] Cobbold S P, Adams E, Farquhar C A, *et al.* Infectious tolerance *via* the consumption of essential amino acids and mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106** (29): 12055–12060 (DOI: 10.1073/pnas.0903919106)
- [88] Weichhart T, Haidinger M, Katholnig K, *et al.* Inhibition of mTOR blocks the anti-inflammatory effects of glucocorticoids in myeloid immune cells. *Blood*, 2011, **117** (16): 4273–4283 (DOI: 10.1182/blood-2010-09-310888)
- [89] Vander Haar E, Lee S I, Bandhakavi S, *et al.* Insulin signalling to mTOR mediated by the Akt/PKB substrate PRAS40. *Nat Cell Biol*, 2007, **9**(3): 316–323(DOI: 10.1038/ncb1547)
- [90] 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(DOI: 10.1038/ncb2152)
- [91] 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(DOI: 10.1038/ncb2708)
- [92] Yu L, McPhee C K, Zheng L, *et al.* Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR. *Nature*, 2010, **465**(7300): 942–946(DOI: 10.1038/nature09076)
- [93] Cang C, Zhou Y, Navarro B, *et al.* mTOR regulates lysosomal ATP-sensitive two-pore Na(+) channels to adapt to metabolic state. *Cell*, 2013, **152**(4): 778–790(DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.023)
- [94] Cunningham J T, Rodgers J T, Arlow D H, *et al.* mTOR controls mitochondrial oxidative function through a YY1-PGC-1 $\alpha$  transcriptional complex. *Nature*, 2007, **450**(7170): 736–740(DOI: 10.1038/nature06322)
- [95] 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 (DOI: 10.1126/science.1244360)
- [96] Yang H, Rudge D G, Koos J D, *et al.* mTOR kinase structure, mechanism and regulation. *Nature*, 2013, **497** (7448): 217–223 (DOI: 10.1038/nature12122)
- [97] Yamaguchi H, Calado R T, Ly H, *et al.* Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med*, 2005, **352** (14): 1413–1424 (DOI: 10.1056/NEJMoa042980)
- [98] Yamaguchi H, Baerlocher G M, Lansdorp P M, *et al.* Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*, 2003, **102** (3): 916–918 (DOI: 10.1182/blood-2003-01-0335)
- [99] Mitchell J R, Wood E, Collins K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature*, 1999, **402**(6761): 551–555(DOI: 10.1038/990141)
- [100] Vulliamy T, Marrone A, Goldman F, *et al.* The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Nature*, 2001, **413** (6851): 432–435 (DOI: 10.1038/35096585)
- [101] Heiss N S, Knight S W, Vulliamy T J, *et al.* X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet*, 1998, **19**(1): 32–38(DOI: 10.1038/ng0598-32)
- [102] Tsakiri K D, Cronkhite J T, Kuan P J, *et al.* Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(18): 7552–7557(DOI: 10.1073/pnas.0701009104)
- [103] Armanios M Y, Chen J J, Cogan J D, *et al.* Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2007, **356**(13): 1317–1326(DOI: 10.1056/NEJMoa066157)
- [104] Armanios M, Chen J L, Chang Y P, *et al.* Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(44): 15960–15964(DOI: 10.1073/pnas.0508124102)
- [105] Cao Y, Li H, Mu F T, *et al.* Telomerase activation causes vascular smooth muscle cell proliferation in genetic hypertension. *FASEB J*, 2002, **16**(1): 96–98(DOI: 10.1096/cj.01-0447)
- [106] Noureddine H, Gary-Bobo G, Alifano M, *et al.* Pulmonary artery smooth muscle cell senescence is a pathogenic mechanism for pulmonary hypertension in chronic lung disease. *Circ Res*, 2011, **109**(5): 543–553(DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.241299)
- [107] Benetos A, Gardner J P, Zureik M, *et al.* Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Hypertension*, 2004, **43** (2): 182–185 (DOI: 10.1161/01.HYP.0000113081.42868.f4)
- [108] Huda N, Tanaka H, Herbert B S, *et al.* Shared environmental factors associated with telomere length maintenance in elderly male twins. *Aging Cell*, 2007, **6**(5): 709–713(DOI: 10.1111/j.1474-9726.2007.00330.x)
- [109] Yang Z, Huang X, Jiang H, *et al.* Short telomeres and prognosis of hypertension in a chinese population. *Hypertension*, 2009, **53**(4): 639–645 (DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123752)
- [110] Daniali L, Benetos A, Susser E, *et al.* Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat Commun*, 2013, **4**: 1597(DOI: 10.1038/ncomms2602)
- [111] Codd V, Nelson C P, Albrecht E, *et al.* Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet*, 2013, **45**(4): 422–427, 427e1–2(DOI: 10.1038/ng.2528)
- [112] Killela P J, Reitman Z J, Jiao Y, *et al.* TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(15): 6021–6026(DOI: 10.1073/pnas.1303607110)
- [113] Weischer M, Nordestgaard B G, Cawthon R M, *et al.* Short telomere length, cancer survival, and cancer risk in 47102



- individuals. *J Natl Cancer Inst*, 2013, **105** (7): 459–468 (DOI: 10.1093/jnci/djt016)
- [114]Deng Z, Glousker G, Molczan A, *et al.* Inherited mutations in the helicase RTEL1 cause telomere dysfunction and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(36): E3408–3416 (DOI: 10.1073/pnas.1300600110)
- [115]Vannier J B, Sandhu S, Petalcorin M I, *et al.* RTEL1 is a replisome-associated helicase that promotes telomere and genome-wide replication. *Science*, 2013, **342**(6155): 239–242 (DOI: 10.1126/science.1241779)
- [116]Gu P, Chang S. Functional characterization of human CTC1 mutations reveals novel mechanisms responsible for the pathogenesis of the telomere disease Coats plus. *Aging Cell*, 2013, **12**(6): 1100–1109 (DOI: 10.1111/ace.12139)
- [117]Zhang Y, Chen L Y, Han X, *et al.* Phosphorylation of TPP1 regulates cell cycle-dependent telomerase recruitment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110** (14): 5457–5462 (DOI: 10.1073/pnas.1217733110)
- [118]Balk B, Maicher A, Dees M, *et al.* Telomeric RNA-DNA hybrids affect telomere-length dynamics and senescence. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, **20**(10): 1199–1205 (DOI: 10.1038/nsmb.2662)
- [119]Cesare A J, Hayashi M T, Crabbe L, *et al.* The telomere deprotection response is functionally distinct from the genomic DNA damage response. *Mol Cell*, 2013, **51** (2): 141–155 (DOI: 10.1016/j.molcel.2013.06.006)
- [120]Cookson W O, Moffatt M F. Bedside to gene and back in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2013, **368** (23): 2228–2230 (DOI: 10.1056/NEJMe1304758)
- [121]Fernandez I E, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*, 2012, **380** (9842): 680–688 (DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61144-1)
- [122]King T E, Jr Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*, 2011, **378** (9807): 1949–1961 (DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4)
- [123]Fernandez B A, Fox G, Bhatia R, *et al.* A Newfoundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic features. *Respir Res*, 2012, **13**: 64 (DOI: 10.1186/1465-9921-13-64)
- [124]Alder J K, Chen J J, Lancaster L, *et al.* Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(35): 13051–13056 (DOI: 10.1073/pnas.0804280105)
- [125]Lee J, Reddy R, Barsky L, *et al.* Lung alveolar integrity is compromised by telomere shortening in telomerase-null mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, **296** (1): L57–70 (DOI: 10.1152/ajplung.90411.2008)
- [126]Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, *et al.* Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, **179** (7): 566–571 (DOI: 10.1164/rccm.200809-1398OC)
- [127]Lee J, Sandford A J, Connett J E, *et al.* The relationship between telomere length and mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PLoS One*, 2012, **7** (4): e35567 (DOI: 10.1371/journal.pone.0035567)
- [128]Alder J K, Guo N, Kembou F, *et al.* Telomere length is a determinant of emphysema susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, **184**(8): 904–912 (DOI: 10.1164/rccm.201103-0520OC)
- [129]Amsellem V, Gary-Bobo G, Marcos E, *et al.* Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, **184**(12): 1358–1366 (DOI: 10.1164/rccm.201105-0802OC)
- [130]Faner R, Rojas M, Macnee W, *et al.* Abnormal lung aging in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, **186**(4): 306–313 (DOI: rccm.10.1164/rccm.201202-0282PP)
- [131]Muller K C, Welker L, Paasch K, *et al.* Lung fibroblasts from patients with emphysema show markers of senescence *in vitro*. *Respir Res*, 2006, **7**: 32 (DOI: 10.1186/1465-9921-7-32)
- [132]Houben J M, Mercken E M, Ketelslegers H B, *et al.* Telomere shortening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2009, **103**(2): 230–236 (DOI: 10.1016/j.rmed.2008.09.003)
- [133]Willis B C, Liebler J M, Luby-Phelps K, *et al.* Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*, 2005, **166**(5): 1321–1332
- [134]Whyte M K. Genetic factors in idiopathic pulmonary fibrosis: transforming growth factor-beta implicated at last. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, **168**(4): 410–411 (DOI: 10.1164/rccm.2306003)
- [135]Xaubet A, Marin-Arguedas A, Lario S, *et al.* Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, **168**(4): 431–435 (DOI: 10.1164/rccm.200210-1165OC)
- [136]Yong S J, Adlakha A, Limper A H. Circulating transforming growth factor-beta(1): a potential marker of disease activity during idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2001, **120**(1 Suppl): 68S–70S
- [137]Khalil N, O'Connor R, Gold L I, *et al.* Biological effects of transforming growth factor-beta(1) in idiopathic pulmonary fibrosis may be regulated by the activation of latent transforming growth factor-beta(1) and the differential expression of transforming growth factor-beta receptors. *Chest*, 2001, **120**(1 Suppl): 48S
- [138]Mori M, Kida H, Morishita H, *et al.* Microsatellite instability in transforming growth factor-beta 1 type II receptor gene in alveolar lining epithelial cells of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, **24**(4): 398–404 (DOI: 10.1165/ajrcmb.24.4.4206)
- [139]Khalil N, O'Connor R N, Unruh H W, *et al.* Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1991, **5**(2): 155–162
- [140]Khalil N, O'Connor R, Unruh H, *et al.* Enhanced expression and immunohistochemical distribution of transforming growth factor-beta in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 1991, **99**(3 Suppl): 65S–66S
- [141]Budd D C, Holmes A M. Targeting TGFbeta superfamily ligand accessory proteins as novel therapeutics for chronic lung disorders. *Pharmacol Ther*, 2012, **135** (3): 279–291 (DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.06.001)
- [142]Pandit K V, Corcoran D, Yousef H, *et al.* Inhibition and role of let-7d in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, **182**(2): 220–229 (DOI: 10.1164/rccm.200911-1698OC)
- [143]Cassar L, Li H, Jiang F X, *et al.* TGF-beta induces telomerase-dependent pancreatic tumor cell cycle arrest. *Mol Cell Endocrinol*,

- 2010, **320**(1–2): 97–105(DOI: 10.1016/j.mce.2010.02.002)
- [144]Hu B, Tack D C, Liu T, *et al.* Role of Smad3 in the regulation of rat telomerase reverse transcriptase by TGFbeta. *Oncogene*, 2006, **25**(7): 1030–1041
- [145]Lacerte A, Korah J, Roy M, *et al.* Transforming growth factor-beta inhibits telomerase through SMAD3 and E2F transcription factors. *Cell Signal*, 2008, **20** (1): 50–59 (DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.08.012)
- [146]Aviv A, Aviv H. Reflections on telomeres, growth, aging, and essential hypertension. *Hypertension*, 1997, **29**(5): 1067–1072
- [147]Burchell V S, Nelson D E, Sanchez-Martinez A, *et al.* The Parkinson's disease-linked proteins Fbxo7 and Parkin interact to mediate mitophagy. *Nat Neurosci*, 2013, **16**(9): 1257–1265 (DOI: 10.1038/nn.3489)
- [148]Hasson S A, Kane L A, Yamano K, *et al.* High-content genome-wide RNAi screens identify regulators of parkin upstream of mitophagy. *Nature*, 2013, **504** (7479): 291–295 (DOI: 10.1038/nature12748)
- [149]Okatsu K, Uno M, Koyano F, *et al.* A dimeric PINK1-containing complex on depolarized mitochondria stimulates Parkin recruitment. *J Biol Chem*, 2013, **288** (51): 36372–36384 (DOI: 10.1074/jbc.M113.509653)
- [150]Sarraf S A, Raman M, Guarani-Pereira V, *et al.* Landscape of the PARKIN-dependent ubiquitylome in response to mitochondrial depolarization. *Nature*, 2013, **496** (7445): 372–376 (DOI: 10.1038/nature12043)
- [151]Muller-Rischart A K, Pilsl A, Beaudette P, *et al.* The E3 ligase parkin maintains mitochondrial integrity by increasing linear ubiquitination of NEMO. *Mol Cell*, 2013, **49** (5): 908–921 (DOI: 10.1016/j.molcel.2013.01.036)
- [152]Ekholm-Reed S, Goldberg M S, Schlossmacher M G, *et al.* Parkin-dependent degradation of the F-box protein Fbw7beta promotes neuronal survival in response to oxidative stress by stabilizing Mcl-1. *Mol Cell Biol*, 2013, **33**(18): 3627–3643 (DOI: 10.1128/MCB.00535-13)
- [153]Manzanillo P S, Ayres J S, Watson R O, *et al.* The ubiquitin ligase parkin mediates resistance to intracellular pathogens. *Nature*, 2013, **501**(7468): 512–516 (DOI: 10.1038/nature12566)
- [154]Allen G F, Toth R, James J, *et al.* Loss of iron triggers PINK1/Parkin-independent mitophagy. *EMBO Rep*, 2013, **14**(12): 1127–1135 (DOI: 10.1038/embor.2013.168)
- [155]Esposito G, Vos M, Vilain S, *et al.* Aconitase causes iron toxicity in *Drosophila* pink1 mutants. *PLoS Genet*, 2013, **9**(4): e1003478 (DOI: 10.1371/journal.pgen.1003478)
- [156]Hertz N T, Berthet A, Sos M L, *et al.* A neo-substrate that amplifies catalytic activity of parkinson's-disease-related kinase PINK1. *Cell*, 2013, **154**(4): 737–747 (DOI: 10.1016/j.cell.2013.07.030)
- [157]Yang Y H, Johnson J D. Multi-parameter single-cell kinetic analysis reveals multiple modes of cell death in primary pancreatic beta-cells. *J Cell Sci*, 2013, **126**(Pt18): 4286–4295 (DOI: 10.1242/jcs.133017)
- [158]Shang L, Hua H, Foo K, *et al.* Beta cell dysfunction due to increased ER stress in a stem cell model of Wolfram syndrome. *Diabetes*, 2013 (DOI: 10.2337/db13-0717)
- [159]Wikstrom J D, Israeli T, Bachar-Wikstrom E, *et al.* AMPK regulates ER morphology and function in stressed pancreatic beta-cells *via* phosphorylation of DRP1. *Mol Endocrinol*, 2013, **27**(10): 1706–1723 (DOI: 10.1210/me.2013-1109)
- [160]Lee Y S, Morinaga H, Kim J J, *et al.* The fractalkine/CX3CR1 system regulates beta cell function and insulin secretion. *Cell*, 2013, **153**(2): 413–425 (DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.001)
- [161]Song R, Peng W, Zhang Y, *et al.* Central role of E3 ubiquitin ligase MG53 in insulin resistance and metabolic disorders. *Nature*, 2013, **494**(7437): 375–379 (DOI: 10.1038/nature11834)
- [162]Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, *et al.* A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*, 2013, **503**(7477): 493–499 (DOI: 10.1038/nature12656)
- [163]Pearce L R, Atanassova N, Banton M C, *et al.* KSR2 mutations are associated with obesity, insulin resistance, and impaired cellular fuel oxidation. *Cell*, 2013, **155**(4): 765–777 (DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.058)
- [164]Costanzo-Garvey D L, Pfluger P T, Dougherty M K, *et al.* KSR2 is an essential regulator of AMP kinase, energy expenditure, and insulin sensitivity. *Cell Metab*, 2009, **10** (5): 366–378 (DOI: 10.1016/j.cmet.2009.09.010)
- [165]Jonker J W, Suh J M, Atkins A R, *et al.* A PPARgamma-FGF1 axis is required for adaptive adipose remodelling and metabolic homeostasis. *Nature*, 2012, **485** (7398): 391–394 (DOI: 10.1038/nature10998)
- [166]Cipolletta D, Feuerer M, Li A, *et al.* PPAR-gamma is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature*, 2012, **486** (7404): 549–553 (DOI: 10.1038/nature11132)
- [167]Satoh T, Kidoya H, Naito H, *et al.* Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. *Nature*, 2013, **495**(7442): 524–528 (DOI: 10.1038/nature11930)
- [168]Eller K, Kirsch A, Wolf A M, *et al.* Potential role of regulatory T cells in reversing obesity-linked insulin resistance and diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2011, **60** (11): 2954–2962 (DOI: 10.2337/db11-0358)
- [169]Qin J, Li Y, Cai Z, *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 2012, **490**(7418): 55–60 (DOI: 10.1038/nature11450)
- [170]Cabreiro F, Au C, Leung K Y, *et al.* Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell*, 2013, **153**(1): 228–239 (DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.035)
- [171]He C, Bassik M C, Moresi V, *et al.* Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature*, 2012, **481**(7382): 511–515 (DOI: 10.1038/nature10758)
- [172]Rando T A. Stem cells, ageing and the quest for immortality. *Nature*, 2006, **441**(7097): 1080–1086 (DOI: 10.1038/nature04958)
- [173]Johnson S C, Rabinovitch P S, Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*, 2013, **493**(7432): 338–345 (DOI: 10.1038/nature11861)
- [174]Vaupel J W. Biodemography of human ageing. *Nature*, 2010, **464**(7288): 536–542 (DOI: 10.1038/nature08984)

## Aging and Related Diseases: Research Progress\*

LIU Jun-Ping<sup>1,2,3)\*\*</sup>

<sup>(1)</sup> *Institute of Aging Research, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China;*

<sup>(2)</sup> *Department of Immunology, Monash University, Victoria, Australia;*

<sup>(3)</sup> *Department of Genetics, University of Melbourne, Melbourne, Australia)*

**Abstract** Aging occurs with cell beginning to lose function in a variety of cell types. If it takes place in a given tissue or organ prematurely ahead of other tissues and organs, it causes pathological development of diseases. How to treat aging cells and associated molecules is a challenge in anti-aging research. It has been demonstrated recently that aging occurs under physiological conditions during embryonic development of mammals, and that to some life forms aging never occurs. Involved in diverse diseases, aging is difficult to be measured and does not have universal markers. It is thus essential to comprehend the types of cells that undergo aging in human diseases and thereby the underlying molecular mechanisms. This article discusses recent research advances including: (1) The concept, classification and relevant mechanisms of cell aging; (2) Physiological aging: Developmentally programmed senescence; (3) Tissue homeostasis and aging; (4) Cell replicative senescence and related diseases: telomeres and cancer prognosis, idiopathic pulmonary fibrosis, hypertension; (5) Non-replicative cell aging and related diseases: Parkinson disease and diabetes; (6) Species diversity in aging and longevity.

**Key words** cell aging, senescence, telomere, mitochondria, endoplasmic reticulum, lysosome, autophagy, longevity, stem cells

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2014.00036

---

\* This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2012CB911204) and the National Natural Science Foundation of China (81170313, 81272889) and the NHMRC of Australia.

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-571-28868083, E-mail: jpliu2020@gmail.com, jun-ping.liu@monash.edu

Received: February 8, 2014 Accepted: February 18, 2014