

衰老相关 microRNAs 研究进展 *

吴 刚 王 丹 黄 毅 韩敬东 **

(中国科学院计算生物学重点实验室, 中国科学院 - 马普学会计算生物学伙伴研究所, 上海 200031)

摘要 microRNAs(miRNAs)是一类长度约 22 个核苷酸的非编码 RNA。这是一种广泛存在于真核生物中的内源性单链小分子 RNA, miRNAs 通过部分碱基对互补方式与靶基因结合, 在转录和转录后水平调节靶基因表达。最近研究发现, miRNAs 可以靶向多个衰老相关信号通路, 在线虫、果蝇、小鼠和人类的衰老过程中发挥了重要的调控作用。本文总结了近年来与衰老相关的 miRNAs 的研究进展, 首先介绍衰老相关的信号通路, 然后重点介绍与线虫和哺乳动物衰老有关的 miRNAs, 以及这些 miRNAs 如何调控衰老相关信号通路, 从而影响细胞、组织和整个机体的衰老进程和衰老相关性疾病, 最后展望该领域未来的研究方向。

关键词 microRNAs, 衰老, 秀丽线虫, 信号通路, 细胞衰老

学科分类号 Q3, Q7

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00018

衰老是随着时间的推移, 生物体的结构和机能逐渐老化、衰退的复杂生物学过程, 伴随着分子、细胞和组织器官的损伤, 患病的危险性增高并最终导致生物体的死亡^[1-3]。衰老与心脑血管疾病、肿瘤、阿尔茨海默症、白内障、骨质疏松症、II 型糖尿病和高血压等多种危害人类健康的疾病密切相关^[3-4]。长久以来, 人们一直梦想着揭示衰老的奥秘, 寻求延年益寿的科学方法。现有研究表明, 抗氧化损伤、端粒缩短、繁殖消耗、代谢率调节和进食限制等因素与衰老的过程相关^[5-6]。多种细胞信号传导通路和生物活性物质, 例如: Insulin/IGF-1 FOXO 信号通路、TOR 信号通路、AMP 激酶和去乙酰化酶等, 被发现与衰老的分子机制密切相关^[7]。但是, 由于高等生物的复杂性, 衰老的生物学机理还没有被完全阐明。

细胞衰老对整个生物体的衰老发挥着重要的作用。细胞衰老的特点是细胞生长抑制和增殖潜能衰竭, 在细胞的表型、结构和功能等方面发生许多不可逆的改变。由于细胞内不可降解大分子物质的积累, 衰老细胞自发性荧光增强, 并伴随着衰老相关 β 半乳糖苷酶活性增加^[8]。细胞衰老可以由细胞多次分裂后引起的端粒缩短引发(复制性衰老), 也可

以由染色体 DNA 损伤、癌基因和有丝分裂原等压力因子诱发(应激诱发早衰)。衰老细胞的聚集会导致其所在组织或器官发生衰老相关性疾病, 去除这些衰老细胞则会延缓疾病的发生, 从而延缓整个生物体的衰老^[9-10]。此外, 细胞衰老也被认为是一种肿瘤防御机制, 生物体通过消耗功能失调的衰老细胞来抑制肿瘤细胞的增殖, 而这种方式同时也限制了生物体的寿命^[10]。

microRNAs(miRNAs)是近年来发现的, 一类长度约 22 个核苷酸的非编码 RNA。这是一种广泛存在于真核生物中的内源性单链小分子 RNA。miRNAs 由 RNA 聚合酶 II (RNA Pol II) 转录, 生成

* 国家自然科学基金(30890033, 31210103916, 91019019, 31371188), 国家重点基础研究发展计划(2011CB504206), 国家高技术研究发展计划(2012AA020406), 中国科学院重要方向性项目(KSCX2-EW-R-02), 中国科学院基础前沿研究专项(KSCX2-EW-J-15), 中国科学院干细胞先导专项(XDA01010303)和中国科学院上海生命科学研究院优秀青年人才领域前沿项目(2011KIP202)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 021-54920458, E-mail: jdhan@picb.ac.cn

收稿日期: 2014-01-14, 接受日期: 2014-01-22

长度约 70 个核苷酸带茎环结构的 pri-miRNA, pri-miRNA 在 DROSHA (RNase III) 作用下形成 pre-miRNA, pre-miRNA 在 exportin-5 的帮助下从细胞核转移到细胞质中. 在细胞质中, pre-miRNA 在另外一种 RNase III——DICER 的作用下, 形成 22 个核苷酸左右的成熟 miRNA, 成熟的 miRNA 与 Argonaute 蛋白和靶基因一起形成转录沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC), 在转录沉默复合体中, miRNA 通过与靶 mRNA 的 3'端非翻译区相结合, 降解该 mRNA 或抑制其翻译活性, 从而在转录和转录后水平实现对靶基因的表达调控^[11](图 1).

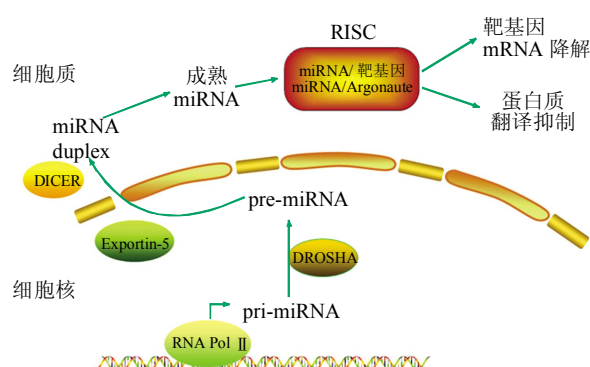


Fig. 1 miRNA biogenesis and target gene regulation

图 1 miRNA 生物合成及靶基因调控

miRNAs 由 RNA 聚合酶 II (RNA Pol II) 转录, 生成 70 个核苷酸左右带茎环结构的 pri-miRNA, pri-miRNA 在 DROSHA 作用下形成 pre-miRNA, pre-miRNA 在 exportin-5 作用下从细胞核被转移到细胞质中. 在细胞质中, pre-miRNA 在 DICER 的作用下, 形成 22 个核苷酸左右的成熟 miRNA, 成熟的 miRNA 与 Argonaute 蛋白、靶基因一起形成转录沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC). 在转录沉默复合体中, miRNA 通过与靶基因 mRNA 的 3'端非翻译区相结合, 降解 mRNA 或抑制其翻译.

miRNAs 广泛参与了真核细胞生物的增殖、分化、发育、代谢、凋亡及肿瘤发生等多种复杂的生理和病理过程^[12-16]. miRNAs 对衰老过程的调控最先在秀丽线虫中被发现, 通过调控线虫胰岛素信号通路和 DNA 损伤修复信号通路中的关键基因, lin-4 对秀丽线虫的寿命发挥了重要的调控作用^[17]. 接下来, 研究者又发现了许多在衰老过程中发生特异性差异表达的 miRNAs^[18-21], 这些 miRNAs 在细胞、组织和器官水平对衰老发挥着重要的调控作用, 例如: miR-71 对线虫寿命的调控^[22], miR-17、

miR-19b、miR-17-92 等对哺乳动物衰老的调控^[23-25]. 阐明 miRNAs 参与衰老的调控机制, 是当前衰老生物研究的热点之一. 在这篇综述中, 我们将首先介绍与衰老相关的细胞信号通路, 然后重点介绍与线虫和哺乳动物衰老有关的 miRNAs 研究进展, 最后对该领域未来的研究方向作出展望.

1 衰老相关的信号通路

除了环境和随机因素, 遗传对衰老发挥着重要的作用. 衰老机制本身也呈现出很强的遗传效应, 始终蕴含在细胞生长和生物体发育的整个过程中. 衰老过程中基因表达谱的改变就是这种机制发挥作用的体现^[26]. 目前, 通过遗传筛选和自然突变的方法, 人们已经鉴定出数百个影响衰老或长寿的基因和信号传导通路, 包括: 胰岛素信号通路(insulin/IGF-1 signaling pathway, IIS)、TOR (target of rapamycin) 信号通路、AMPK 信号通路 (AMP-activated protein kinases)、热激蛋白 (heat-shock factors, HSFs)、促分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、sirtuins 和线粒体相关信号通路等(图 2).

1.1 胰岛素信号通路

胰岛素信号通路是已知调控生物体发育和衰老研究最多、最重要的信号通路, 在不同物种中具有高度的保守性^[27-28]. 该信号通路包括胰岛素样受体 IGF1R/DAF-2^[29]、PI3 激酶 (AGE-1/AAP-1)^[9] 以及 AKT-1、AKT-2、SGK-1 和 PDK-1 等激酶^[30-32]. 这些激酶之间的级联反应, 最终导致重要转录因子 FOXO/DAF-16 磷酸化^[33-34], 磷酸化的 FOXO/DAF-16 不能进核, 从而阻止了抵抗热激、压力耐受和 DNA 损伤修复等抗衰老基因的转录启动^[35-40]. 不仅如此, 受压力诱导所激活的 JNK-1 信号通路也可以直接磷酸化 DAF-16. 在线虫中, DAF-16 主要在肠道和神经细胞中发挥对线虫衰老的调控作用^[38]. 此外, 线虫在空间拥挤和食物匮乏的情况下, 也会激活 DAF-2 进入一种静态滞育状态——dauer 期, 而在食物充足的情况下, 线虫又会从 dauer 期直接发育为成虫, 此时, DAF-2 又发挥其对寿命的调控作用^[41]. 在研究果蝇脑组织和腹部脂肪中的 FOXO 时, Hwangbo 等^[42]发现胰岛素信号通路对整个果蝇的衰老调控呈现出细胞非自主性的特点. Holzenberger 等^[43]在小鼠的研究中发现, IGF1R 在成年小鼠的脑组织和脂肪组织中发挥寿命调控作用. 在针对不同人群的研究中, 研究者也发现了许多与

长寿相关的胰岛素信号通路基因的多态性改变, 例如: IGF1 和 FOXO3 基因多态性, 其中 FOXO3A 与人类的长寿关系密切^[44-45].

1.2 TOR 信号通路

TOR 是另一条高度保守的寿命调控信号通路, 同时也是生物体感知营养和环境变化的关键途径. 目前该信号通路中各种因子之间的上下游关系还不够清晰. 抑制 TOR 信号通路, 可以增强生物体对抗环境压力的能力, 延长从酵母到小鼠等许多物种的寿命^[40, 46-48]. 已经证实, TOR 信号通路在卡路里限制饮食所导致的寿命延长和细胞自噬反应过程中发挥作用. 并且, 至少在线虫中的研究证明, TOR 信号通路对寿命的调控独立于胰岛素信号通路, 不依赖 DAF-16/FOXO^[40, 49-50]. 当营养充足时, TOR 蛋白可以激活 S6 激酶(S6K1), 抑制蛋白质翻译抑制因子 4E-BP1, 从而促进蛋白质翻译过程; 而营养缺乏时, 蛋白质的翻译过程也随之受到抑制. 此外, 营养缺乏也可以通过抑制 TOR 蛋白, 激活细胞的自噬反应. TOR 信号通路的抑制对细胞自噬反应的激活作用可能是间接的, 受到基因表达调控的影响, 在线虫中需要转录因子 PHA-4/FOXO 的参与^[51]. TOR 的小分子抑制剂雷帕霉素(rapamycin)和卡路里限制作用类似, 可以起到延长寿命和有益健康的作用^[7].

1.3 AMP 激酶

AMP 激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)

是感知生物体内营养和能量的传感器, AMPK 的激活取决于细胞内 AMP/ATP 的比值变化^[52]. 在衰老的过程中, AMPK 活性的改变可能与线粒体功能的退化有关^[53-55]. 过表达 AMPK 可以延长线虫的寿命, 在胰岛素信号通路基因突变使线虫寿命延长的过程中, AMPK 也发挥了不可或缺的重要作用^[56]. 降糖药二甲双胍可以激活 AMPK, 从而延长小鼠的寿命^[57]. 此外, 饥饿也可以激活 AMPK, 从而直接增强 DAF-16/FOXO 的活性, 延长线虫的寿命^[58].

1.4 Sirtuins

依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的组蛋白去乙酰化酶 Sirtuins, 是感知细胞代谢状态的重要效应因子. Sirtuins 的底物包括组蛋白、p53 和 FOXO, 过表达 Sirtuins 可以延长酵母、线虫和果蝇的寿命^[27, 59]. 目前, 有关 Sirtuins 如何影响衰老的分子机制还存在着争议. SIR-2.1 延长线虫寿命是通过激活 DAF-16 实现的, 在哺乳动物中, SIRT1 通过去乙酰化作用直接作用于 FOXO 蛋白, 从而促进抗压力基因的转录^[27, 60]. 由于 NAD 和 NADH 是代谢反应的重要调节因子, 所以 Sirtuins 蛋白在饮食限制影响寿命的过程中发挥了重要的调控作用^[27, 49, 61-63]. 在 DNA 损伤发生后, SIRT6 对维持基因组的稳定性发挥了重要的作用^[64]. 过量表达 Sirtuins, 可以部分减缓由于进食高脂肪含量食物引起的寿命缩短^[65].

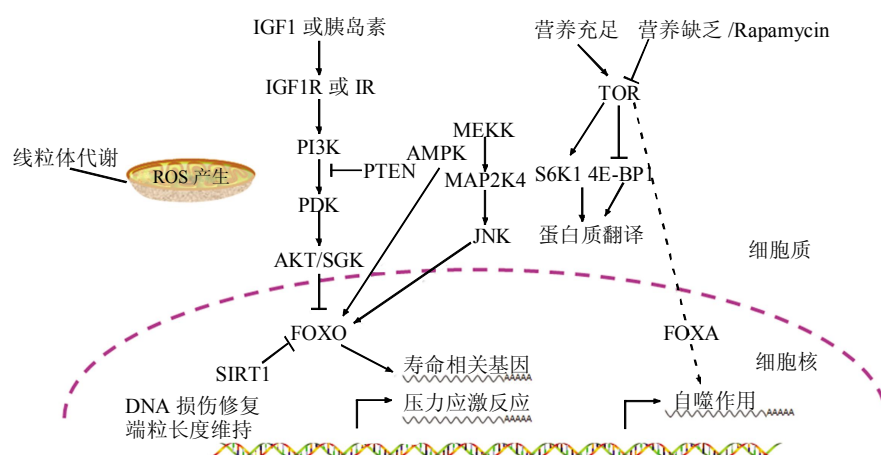


Fig. 2 The signaling pathways related to aging

图2 衰老相关的信号传导通路

许多信号传导通路在衰老的过程中发挥作用. 胰岛素信号通路由 PI3K 等一系列激酶组成, 这些激酶之间的酶联反应最终调控转录因子 FOXO 的磷酸化和入核, 从而影响抵抗热激、压力耐受和 DNA 损伤修复等抗衰老基因的转录启动, FOXO 的磷酸化同时受到 AMPK 和 JNK 的调控; SIRT1 通过去乙酰化作用调控 FOXO 的活性; 当营养充足时, TOR 蛋白可以激活 S6K1, 抑制 4E-BP1, 从而促进蛋白质翻译过程, 营养缺乏或 rapamycin 可以抑制 TOR 信号通路, 从而抑制蛋白质翻译过程或激活细胞自噬作用; 线粒体代谢可以通过细胞代谢物(如过氧化物)浓度的改变影响衰老相关信号通路. 此外, DNA 损伤修复和端粒长度维持也都在衰老过程中发挥着重要的作用.

除上述信号通路外,还有许多其他的信号通路和生理过程也参与了衰老和寿命的调控.主要包括:DNA损伤修复、端粒长度维持、核糖体组装、自噬作用和线粒体代谢等等^[7].许多早衰症影响了DNA的损伤修复和基因组的稳定性;TOR信号通路可以减弱细胞自吞噬过程,同时增强核糖体的组装,影响蛋白质翻译;线粒体代谢可以通过细胞代谢物(如过氧化物, NAD等)浓度的改变影响衰老相关信号通路.

除遗传干预外,饮食和生殖干预(如去除线虫的生殖系)也影响生物体的寿命^[1,27].卡路里限制是目前唯一被广泛应用的、可以稳定延长生物体平均寿命和最长寿命的方法.目前关于卡路里限制如何影响寿命的生物学机理仍然没有定论,一直是衰老领域研究的热点问题^[1,27].

表观遗传学修饰在基因表达调控^[66-70]和个体发育^[71-73]过程中发挥着重要的调节作用.表观遗传修饰对发育过程的调控,不仅可以通过影响基因的转录过程发挥作用,还可以通过接收和记录环境对个体基因组影响的过程发挥作用.这种作用不仅可以遗传,还能够在特定的条件下开启基因的表达.据此推测,表观遗传修饰在一定程度上能够调节进食和生殖干预所引起的寿命改变.从本质上讲,生物体无论老幼,都拥有相同的基因组序列.与表观遗传学修饰对发育过程的调控相似,衰老过程中基因的表达水平和细胞的活性状态也应受到表观遗传修饰的调控.然而,目前关于表观遗传修饰调控衰老的证据却非常少,只发现了NAD依赖的组蛋白去乙酰化酶Sir2对寿命的调控作用^[74-76],以及生殖细胞系中高水平的H3K4me3可以缩短线虫的寿命^[77].

最近,我们发现组蛋白H3K27me2/3去甲基酶UTX-1/UTX对线虫衰老发挥了重要的调控作用^[78-79].UTX-1基因杂合缺失突变或被RNA干扰,都能极大延长线虫的寿命,并增强线虫的抗逆性.遗传学分析发现,UTX-1对衰老的调控依赖于胰岛素信号通路.杂合型突变或敲低UTX-1后,胰岛素信号通路的一部分受体和激酶处于较高的抑制性标记H3K27me3修饰状态,从而引起DAF-2表达量降低,抑制衰老信号的传递,最终导致控制寿命的重要转录因子DAF-16功能增强,从而延缓了线虫衰老.这一发现提示:与细胞的重编程过程一样,重编程衰老的表观遗传状态到年轻态,同样可能抑制或逆转衰老.进一步研究发现UTX-1的这种作用机制在哺乳动物细胞中也同样存在.我们的这项研

究首次报道了通过体细胞发挥功能的组蛋白修饰基因对衰老的调控作用,加深了人们对表观遗传功能的认识,并为新型抗衰老药物的研发提供了新的设计靶点.

miRNAs是一类小的非编码RNA,其调控衰老的作用近年来首次在线虫中被发现.许多miRNAs基因突变后,会显著影响线虫的寿命,特异性敲除成年线虫的alg-1基因(Argonaute在线虫中的同源基因)后,线虫的寿命显著缩短^[80].在线虫、小鼠和人类衰老过程中,脂肪组织中的Dicer(miRNA生成过程中的关键基因)基因的表达量下降,伴随着许多miRNAs的下调表达,卡路里限制可以逆转这种miRNAs整体下调表达的趋势.敲降Dicer后,可以使线虫和小鼠的寿命缩短,抗逆性下降,而在线虫中过表达Dicer则会增强其对抗外界压力的能力^[81].近年来的研究发现,miRNAs广泛参与了从线虫到哺乳动物的衰老过程,调控着多个保守的衰老相关信号通路,可能起着“分子开关”的重要作用,下面我们将分别介绍与线虫和哺乳动物衰老有关的miRNAs研究.

2 线虫衰老过程中发挥作用的 miRNAs

秀丽线虫(*Caenorhabditis elegans*, *C. elegans*)生命周期短,只有3周左右,繁殖能力强,实验室饲养简单,在衰老和寿命研究上有很大优势.线虫的衰老研究已进行了近30多年,取得了丰硕成果.lin-4和let-7是线虫中最早被发现的miRNAs,它们对线虫的时序性发育起着重要的调控作用^[82-84].2005年Slack等^[17]发现,lin-4除了调控线虫的发育过程,在线虫的衰老过程中也发挥着重要的作用.lin-4突变后,线虫的寿命显著缩短,而过表达lin-4则会延长线虫的寿命.lin-4对线虫寿命的调控是通过靶向转录因子lin-14实现的,lin-4-lin-14对衰老的调控依赖于胰岛素信号通路.同时,hsf-1对lin-4-lin-14发挥调控衰老的作用必不可少.let-7是一类高度保守的miRNA,在哺乳动物干细胞分化、糖代谢、癌症等诸多生物学过程中起着重要作用^[85].在果蝇中,let-7可以靶向胰岛素信号通路mRNA结合蛋白Imp,调控果蝇生殖腺干细胞的维持,进而调控果蝇的衰老进程^[86].线虫的let-7家族共有4个成员:let-7、miR-48、miR-84和miR-241.Shen等^[87]发现,当把线虫的生殖腺移除后,这4个miRNAs表达量都明显升高.并且,在miR-84;241双突变体遗传背景下,将线虫的生殖

腺移除后, 线虫的寿命不再延长, 这说明 let-7 家族成员是生殖腺信号通路介导调控衰老过程所必需的. 进一步研究表明, miR-84; 241 双突变体可以减少 daf-16 入核的数量, 提示这两个 miRNAs 起到了连接胰岛素信号通路和生殖腺信号通路桥梁的作用. 通过靶标筛选发现, 激酶 pdk-1、akt-1 和转录因子 lin-14 是 let-7 家族成员调控衰老过程的直接靶标.

基因芯片技术以及高通量测序技术大大推动了 miRNAs 在线虫衰老中的研究. 2006 年, Driscoll 研究组首次用 miRNA 芯片方法研究了 miRNAs 在线虫衰老过程中的表达谱^[18]. 2010 年, de Lencastre 等^[89]首次采用 miRNA-seq 技术, 将年轻线虫(成虫后第 1 天)和年老线虫(成虫后第 10 天)的 miRNAs 丰度进行比较, 找出了随线虫衰老变化较显著的 miRNAs, 发现其中上调比较明显的 miRNAs 有 miR-24、miR-71、miR-34、miR-253、miR-238 和 miR239, 下调比较明显的有 let-7、miR-41、miR-70 和 miR-252. 进一步的实验结果表明, 这些随衰老过程有明显变化的 miRNAs 确实在衰老过程中发挥了重要的作用: miR-71、miR-238、miR-246 突变体能显著缩短线虫寿命, 而过表达这些 miRNAs 后则能延长线虫寿命. 相反, miR-239 突变体能延长线虫寿命, 而过表达 miR-239 则缩短线虫寿命. 在这些 miRNAs 中, 对衰老影响最为显著的是 miR-71. 靶标筛选结果表明, miR-71 可以直接靶向 pdk-1 和 cdc-25.1, 从而通过影响胰岛素信号通路和 DNA 损伤修复信号通路, 发挥对衰老过程的调控作用. 进一步研究发现, miR-71 部分介导了线虫生殖腺缺失所引起的寿命延长, 过表达 miR-71 能进一步增强生殖腺缺失线虫的寿命, miR-71 主要在线虫的神经元中发挥作用, 通过远程调控肠道中 daf-16 的细胞定位和转录活性来影响线虫的衰老^[21]. miR-124 最初被发现在线虫的神经发育中起着重要的作用^[90], 随后研究发现, miR-124 突变体线虫色素积累显著增多, 氧自由基生产速率加快, 从而导致衰老进程加快, 寿命缩短^[91]. 卡路里限制能使线虫的寿命延长 30%~50%^[91], Vora 等^[92]的研究表明, miR-80 突变体线虫的生理状态, 类似于卡路里限制喂食线虫的生理状态, 具体表现为色素积累速度减慢, 活动力增强, 从而延缓衰老. miR-80 的表达量也受到节食的调控, 正常喂食的线虫, miR-80 表达量较高, 当进行能量限制时, miR-80 的表达量显著下降. 进一步的分

子机理研究表明, miR-80 介导的能量限制过程依赖于胰岛素信号通路下游的转录因子 daf-16 以及 hsf-1. 同时, miR-80 可以直接靶向 cbp-1(哺乳动物 CREB-1 的同源基因), 从而调控能量代谢水平.

除了可以对线虫衰老过程中的 miRNAs 进行单独研究外, 还可以从整体水平上对所有 miRNAs 之间的相互作用进行研究. Lehrbach 等^[93]筛选出一个温度敏感型的突变体 pash-1, pash-1 正常条件下可以帮助 miRNAs 前体加工成成熟的 miRNAs, 在线虫成虫时期特异敲除 pash-1 后, 线虫的平均寿命缩短了 35%~45%. 这项研究表明, miRNAs 在整体水平上对维持线虫的年轻态起着重要的作用, 其原因之一可能是 miRNAs 在整个生物体系中起到了重要的缓冲作用.

miRNAs 可以作为衰老的生物标记物, 在分子水平上预测线虫的寿命. 例如: Slack 研究组^[94]在发现 miR-71、miR-246 和 miR-239 影响衰老过程的基础上, 针对这三个 miRNAs, 构建了启动子连接绿色荧光蛋白的线虫系, 通过定量年轻时期单只线虫绿色荧光蛋白的表达量, 可以预测这只线虫的寿命. 当将这些寿命相关的 miRNAs 表达量与一些生理指标, 如色素累积量、活动能力等结合起来时, 预测线虫寿命的准确率可以达到 62%. 表 1 列举了一些在线虫衰老过程中发挥重要作用的 miRNAs.

3 miRNAs 在哺乳动物衰老过程中的作用

miRNAs 不仅在线虫的衰老过程中发挥了重要的调控作用, 在哺乳动物组织和细胞特异性的衰老过程中, 也同样发挥着重要的调控作用. 最近研究发现, 在小鼠、灵长类和人的不同组织衰老过程中, miRNAs 呈组织特异性的差异表达, 这与衰老相关信号通路具备组织特异性发挥作用的特点恰恰相符^[43]. 下面我们将分别介绍这些在组织衰老过程中发生特异性差异表达的 miRNAs.

3.1 肝脏衰老相关的 miRNAs

Maes 等^[95]发现, 与 4~10 个月的年轻小鼠相比, miR-669c 和 miR-709 在 18~33 个月小鼠的肝脏组织中表达量升高, 而 miR-93 和 miR-214 的表达水平在 33 个月的老龄小鼠中的表达量升高显著. 并且, miR-93、miR-214 和 miR-669c 都作用于同一个靶基因——谷胱甘肽 S- 转移酶(MGST1), MGST1 在氧化防御反应中发挥着重要的作用, 其表达量在肝脏衰老过程中下降. 此外, miR-93、

Table 1 The miRNAs related to *C. elegans* aging

表 1 线虫衰老过程中发挥作用的 miRNAs

miRNAs	随衰老表达量变化	衰老表型	靶基因	信号通路	哺乳动物的同源物	参考文献
Lin-4	下调	突变体缩短寿命，过表达延长寿命	Lin-14	胰岛素信号通路	miR-125	[17]
Let-7, miR-48, miR-84, miR-241	下调	突变体使生殖系缺失延长线虫寿命的表型消失	PDK-1, AKT-1, Lin-14	胰岛素信号通路；生殖信号通路	Let-7a, b, c, d, e	[65-67]
miR-71	上调	突变体寿命缩短，过表达寿命延长	PDK-1, CDC-25.1	胰岛素信号通路；生殖信号通路	无	[22, 68]
miR-80	食物充足时表达量较高，缺乏时表达量降低	突变体寿命延长	cbp-1	卡路里限制信号通路，胰岛素信号通路	hsa-mir-450b-3p, hsa-mir-556-5p, hsa-mir-3689a-5p	[72]
miR-124	下调	突变体寿命缩短	未知	线粒体 ATP 及 ROS 生成	miR-124	[70]
miR-246	上调	突变后寿命缩短，过表达寿命延长	未知	胰岛素信号通路	无	[68, 72]
miR-239	上调	突变后寿命延长，过表达寿命延长	未知	胰岛素信号通路	无	[68]

miR-214 和 miR-709 同时调控线粒体功能相关基因——细胞色素 c 复合物(UQCRC1)，UQCRC1 在肝脏衰老过程中表达量同样下调，这些上调表达的 miRNAs 和其下调表达的靶基因，对维护肝脏正常的生理功能发挥着重要的作用。此外，miR-214 还可以作为一种细胞外 miRNA 存在于血管内皮细胞分泌的外来体(exosome)中，刺激血管生成，抑制毛细血管扩张性共济失调突变，发挥延缓内皮细胞衰老的作用^[96]。Li 等^[97]在大鼠肝脏的研究中发现，miR-34a 和 miR-93 的表达量随大鼠肝脏的衰老发生上调表达，它们共同作用于 MGST1 和 sirtuin 蛋白 SIRT1，这些靶基因随年龄的增长，表达量下降，在抗氧化压力反应中发挥着重要的作用。

由于脑垂体缺陷，Ames 侏儒鼠的寿命比普通小鼠长 70%，研究者在 Ames 侏儒鼠中鉴定到 10 个显著上调表达的 miRNAs，其中包括 miR-27a。这些上调表达的 miRNAs 主要作用于谷胱甘肽代谢通路、尿素循环和多胺生物合成代谢通路。鸟氨酸脱羧酶是多胺生物合成过程中的关键酶，在 Ames 侏儒鼠中，miR-27a 对鸟氨酸脱羧酶的表达抑制早于对正常鼠鸟氨酸脱羧酶的抑制，这可能是导致 Ames 侏儒鼠长寿的原因之一^[98]。

由于核膜核纤层蛋白 A 抗原缺陷，早衰症小鼠(hutchinson-gilford progeria syndrome)的寿命显著缩短，Niedernhofer 等在早衰症小鼠的肝脏、肾脏和肌肉组织中发现，miR-1 的表达量升高。进一步

研究表明，miR-1 调控 IGF1 基因表达，通过胰岛素信号通路发挥对早衰小鼠寿命的调控作用^[99]。在着色性干皮病 XPF 早衰小鼠模型中，肝脏 IGF1 表达水平同样受到抑制，这是一种由 DNA 损伤引起的常染色体隐性遗传性疾病，这说明 DNA 损伤可以诱导胰岛素信号通路从发挥生长监测的功能，向促进体细胞维护和长寿的功能方向转变^[100]。

3.2 脑组织衰老相关的 miRNAs

在小鼠脑组织衰老过程中，目前已发现了 70 个上调表达的 miRNAs。此外，在脑组织中还发现了一些特异性上调表达的 miRNAs，例如：miR-22、miR-101a、miR-720 和 miR-721。在这 70 个上调表达的 miRNAs 中，有 27 个 miRNAs 作用于线粒体电子传递链基因和 F_1F_0 -ATPase，线粒体电子传递链和 F_1F_0 -ATPase 在氧化磷酸化过程中发挥着重要的作用，并且随年龄增加表达量下降^[101]。在 Ames 侏儒鼠和生长激素受体敲除小鼠的海马回中，Liang 等^[102]发现了许多上调表达的 miRNAs，其中 miR-470、miR-669b 和 miR-681 抑制 IGF1R、AKT 及磷酸化 AKT 的表达，进而导致 FOXO3 磷酸化水平下降，通过胰岛素信号通路发挥对衰老的调控作用。在热量限制饮食条件下，Khanna 等^[103]发现小鼠脑组织中 miR-30、miR-34a 和 miR-181a 的表达量在小鼠衰老过程中下降，这些 miRNAs 共同作用于细胞凋亡调控基因 BCL2。BCL2 表达上调抑制细胞凋亡，从而延长热量限制

饮食条件下小鼠神经元的寿命. 相反, 如果在细胞系中过表达 miR-30e、miR-34a 和 miR-181a, 会导致 BCL2 表达量降低, 诱导细胞凋亡^[103]. 进一步研究在正常喂食条件下, 抑制这些 miRNAs 是否会阻碍小鼠神经细胞凋亡, 延长小鼠的寿命, 具有十分重要的意义.

在人类大脑的衰老过程中, miRNAs 同样发挥着重要的作用. Persengiev 等^[104]发现了一些在人类、黑猩猩和恒河猴大脑皮质及小脑组织衰老过程中上调表达的 miRNAs. 其中, miR-144 在上述三种物种脑组织衰老过程中表达量均升高, miR-144 靶向 ataxin-1(脊髓小脑共济失调 1 型相关基因), 抑制了衰老过程中脊髓小脑共济失调症和多聚谷氨酰胺疾病的发生.

除了影响哺乳动物脑组织衰老, miRNAs 在果蝇脑组织衰老过程中也发挥了重要的作用. Liu 等^[20]研究发现, miR-34 缺失会加速果蝇脑组织的衰老, 果蝇 miR-34 的表达模式呈现出成年化、脑组织富集和年龄调控等特点. miR-34 功能缺失的果蝇, 呈现出脑组织衰老加速、脑退化和生存能力下降等特点; 相反, 过表达 miR-34 则可以延长果蝇的生存期, 缓解由人类致病性多聚谷氨酰胺蛋白引起的果蝇脑组织的神经退行性病变. 进一步研究发现, miR-34 的上述作用是通过调控靶基因 Eip74EF 实现的. 该研究说明, miRNA 依赖性信号通路对寿命的调控可以呈现出时序性的特点: 即当生物体成年时才被激活, 激活后抑制发育相关基因, 对抗发育基因在生物体成年时可能带来的有害影响和可能诱发的衰老相关性疾病.

3.3 骨骼肌衰老相关的 miRNAs

Hamrick 等^[105]在小鼠骨骼肌衰老过程中发现了 57 个差异表达的 miRNAs: miR-7、miR-468、miR-542 和 miR-698 的表达量显著升高, miR-124a、miR-181a、miR-221、miR-382、miR-434 和 miR-455 表达量显著下降. 其中, miR-221 是调控肌源性前体细胞分化的重要 miRNA. Drummond 等^[106]在人类骨骼肌衰老过程中也鉴别出 18 个差异表达的 miRNAs, 其中 let-7 家族 let-7b 和 let-7e 表达量升高, 抑制细胞周期调控基因 CDK6、CDC25A、CDC34 和 PAX7 的表达, 这些靶基因在骨骼肌卫星细胞转化和细胞增值过程中发挥作用. 表 2 列举了一些在哺乳动物组织器官衰老过程中发挥重要作用的 miRNAs.

Table 2 miRNAs related to mammalian aging				
表 2 哺乳动物组织器官衰老相关的 miRNAs				
组织 / 器官	miRNAs	随衰老表达量变化	靶基因或信号通路	参考文献
肝脏	miR-93	上调	谷胱甘肽 S- 转移酶, 细胞色素 c 复合物	[75]
	miR-214			
	miR-669c			
	miR-34a	上调	SIRT1	[77]
	miR-27a	上调	鸟氨酸脱羧酶	[78]
脑	miR-1	上调	IGF1	[79]
	miR-22	上调	线粒体电子传递链基因和 F ₁ F ₀ -ATPase	[81]
	miR-101a			
	miR-720			
	miR-721			
骨骼肌	miR-470	上调	IGF1R、AKT 及磷酸化 AKT	[82]
	miR-669b			
	miR-681			
	miR-30	下调	BCL2	[83]
	miR-34a			
	miR-181a			
	miR-144	上调	ataxin-1	[84]
	miR-7	上调	胰岛素信号通路基因、BCL2、线粒体电子传递链基因	[85]
	miR-468			
	miR-542			
	miR-698			
	miR-124a	下调	IGF1R、AKT 及磷酸化 AKT	[82]
	miR-181a			
	miR-221			
	miR-382			
	miR-434			
	miR-455			
	let-7b	上调	CDK6、CDC25A、CDC34 和 PAX7	[86]
	let-7e			

4 miRNAs 介导的细胞衰老调控

miRNAs 不仅与组织衰老相关, 在细胞衰老过程中也发挥着重要的作用. 衰老细胞的积累最终导致组织和整个机体的衰老, 此外, 作为一种程序性的细胞增长抑制, 细胞衰老在对抗癌症发生中也发挥着重要的作用^[10]. miRNAs 通过作用于细胞应激、肿瘤抑制和寿命调控通路, 在调控细胞从增值走向衰老, 以及衰老相关性疾病的发生、发展过程中起着关键的作用(图 3).

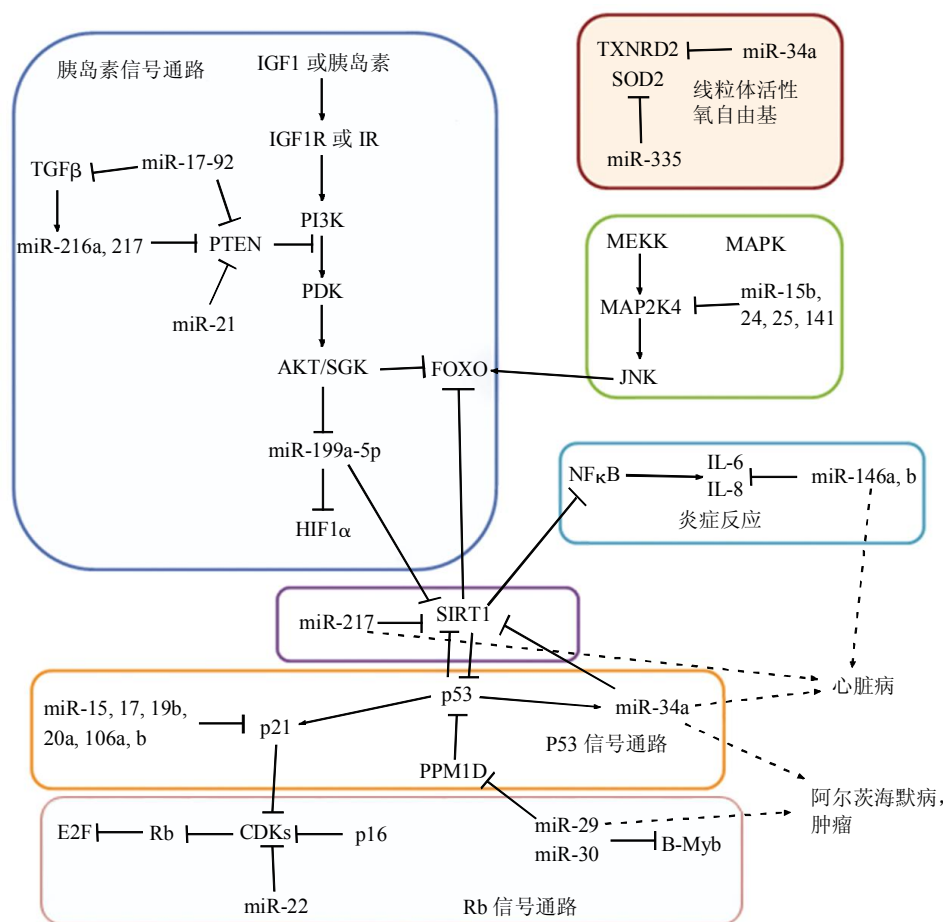


Fig. 3 miRNAs related to cell senescence and their roles in aging diseases

图 3 在细胞衰老和衰老相关疾病中发挥作用的 miRNAs

许多 miRNAs 在细胞水平调控衰老相关信号通路中的基因。MAPK 信号通路和 IL-6、IL-8 在应激诱导的细胞衰老过程中发挥作用，miR-15b、miR-24、miR-25 和 miR-141 共同调控 MAP2K4，miR-146a、miR-146b 抑制 IL-6 和 IL-8 的表达；在 p53 细胞信号通路中，p53 蛋白激活 miR-34a 表达，miR-34a 表达后靶向抑制 SIRT1 基因，进一步抑制了 SIRT1 介导的 p53 蛋白去乙酰化反应，从而增强了 p53 蛋白的活性。SIRT1 导致乙酰化的 FOXO1 水平升高，使细胞核内 FOXO1 转录活性不再受到抑制，同时 miR-217 也可以抑制 SIRT1 和 FOXO1 的去乙酰化，从而诱导细胞早衰；miR-15、17、19b、20a、106a 和 106b 抑制 p21 转录，miR-22 靶向抑制 CDKs，通过 Rb 信号通路发挥作用，miR-29 和 miR-30 抑制 B-Myb；miR-17-92、miR-21、miR-216a 和 miR-217 调控 PTEN，从而抑制胰岛素信号通路激酶的磷酸化反应，miR-17-92 同时调控 TGFβ 并诱导 miR-216a 和 miR-217 表达，miR-199a-5p 靶向调控 HIF1α 和 SIRT1 的表达；在线粒体相关信号通路中，miR-34a 和 miR-335 分别调控 TXNRD2 和 SOD2，TXNRD2 和 SOD2 在线粒体活性氧自由基生成中发挥重要作用。此外，多个 miRNAs 在衰老相关性疾病(心脏病、阿尔茨海默病、肿瘤等)中发生差异表达，参与了疾病的发生、发展过程。

4.1 应激诱导早衰

MAP2K4 是 MAPK 信号通路的重要组分，在对分裂素应激诱导的衰老过程中发挥作用。MAP2K4 激活 JNK 和 p38，在衰老的二倍体成纤维细胞中上调表达。miR-15b、miR-24、miR-25 和 miR-141 共同调控 MAP2K4，并且只有当这些 miRNAs 同时下调表达时，才会使 MAP2K4 的表达量升高^[107]。应激诱导的细胞衰老，也会使 IL-6 和 IL-8 的分泌量增加，miR-146a 和 miR-146b 在细胞应激性衰老的过程中上调表达，可以抑制 IL-6

和 IL-8，这在一定程度上发挥了对过度炎症反应的抑制作用^[108]。氧化应激反应是诱导早衰的另一个重要因素。在氧化应激条件下，研究者发现了 25 个在人的二倍体成纤维细胞和小梁细胞中上调表达的 miRNAs，例如调控视黄酸 γ 受体表达的 miR-182^[109]。

4.2 p53 和 Rb 细胞信号通路

在不同应激条件下，细胞衰老过程受到 p53 和 Rb 蛋白的诱导与调控^[110]。许多 miRNAs 在 p53 和 Rb 细胞信号通路中发挥着转录后调控作用。在

p53 细胞信号通路中, p53、miR-34a 和 SIRT1 三者之间构成了一个正反馈环: p53 蛋白激活 miR-34a 表达, miR-34a 表达后靶向抑制 SIRT1 基因, 进一步抑制了 SIRT1 介导的 p53 蛋白去乙酰化反应, 从而增强了 p53 蛋白的活性^[110]. Zhao 等^[111]研究发现, miR-34a 通过抑制 SIRT1, 诱导内皮祖细胞衰老, 并导致乙酰化的 FOXO1 水平升高, 使细胞核内 FOXO1 转录活性不再受到抑制. 另一项研究发现, miR-217 可以同时抑制 SIRT1 和 FOXO1 的去乙酰化, 从而诱导内皮细胞早衰^[109].

Mudhasani 等^[112]研究发现, 某些成熟 miRNAs 缺失会引起 p53 和 p19 表达量升高, 导致胚胎成纤维细胞早衰, 敲除 p53 和 p19 基因上的 miRNAs 结合位点后, 可以阻止胚胎成纤维细胞发生早衰. 利用 Hutchinson-Gilford 早衰小鼠模型, Ugalde 等^[113]发现, miR-29 在早衰和正常衰老过程中上调表达, 并且 miR-29 的转录依赖于 p53 和 DNA 损伤信号通路. 在不同的细胞和机体衰老模型中, 作为 CDK 抑制因子, p21 的转录与 miR-15、17、19b、20a、106a 和 106b 的下调表达密切相关^[23, 114].

除影响 p53 细胞信号通路外, 一些 miRNAs 也影响 Rb 肿瘤抑制信号通路. Xu 等^[115]发现, miR-22 在衰老的人成纤维细胞和上皮细胞中上调表达, 并且调控 CDK6. miR-29 和 miR-30 家族在细胞衰老过程中表达量升高, 且依赖于 Rb 信号通路的激活; 相反, 干扰 miR-29 和 miR-30, 则会抑制 Rb 依赖性细胞衰老. 此外, miR-29 和 miR-30 还可以抑制 MYBL2 基因, MYBL2 基因在细胞生长抑制和衰老过程中起作用, 并受到其他 Rb 蛋白的调控^[116].

4.3 胰岛素信号通路和 miR-17-92

miR-17-92 基因簇和其旁系同源的 miR-106a-363、miR-106b-25 基因簇发挥着调控细胞衰老的作用, 并且在多个衰老模型中均下调表达, 而在癌细胞中, 这些 miRNAs 的表达量升高^[25, 117]. 在衰老过程中这些 miRNAs 表达量降低, 引起靶基因 PTEN 的表达量升高, 后者则发挥着抑制胰岛素信号通路的作用. 目前为止, 大约有 30 个 miR-17-92 簇和其旁系同源簇的靶基因被鉴定出来, 包括 BCL2、IRF、JNK2、TGF β 、HIF1 α 、p57 和 p27 等, 这些靶基因大多在细胞周期和细胞凋亡过程中发挥作用^[29]. 此外, miR-17-92 基因簇中的 miR-18a、miR-19a 和 miR-19b 可以调控细胞外基质蛋白 CTGF 和 TSP1 的表达, 在心肌细胞衰老过

程中, CTGF 和 TSP1 表达量的升高与这些 miRNAs 表达量的下降正相关^[118].

除 miR-17-92 基因簇外, 研究者还发现了一些可以靶向调控 PTEN 和 AKT 基因的其他 miRNAs, 例如 miR-216a 和 miR-217, 它们与 TGF β 和 AKT 基因形成反馈环, 与 miR-192 一起, 通过抑制靶基因 PTEN 来激活 AKT, 从而增强细胞的存活率^[119]. 有趣的是, miR-21 也可以靶向 PTEN, 在 AKT 激活过程中上调表达, 相反, AKT 可以诱导 miR-199a-5p 的下调表达, 在低氧预适应诱导衰老的条件下, 导致其靶基因 HIF1 α 和 SIRT1 的表达量升高^[120]. 最近研究发现, 在正常的人内皮细胞中过表达 miR-21, 会抑制细胞增殖并促进细胞衰老, 而敲除 miR-21 后, 会促进细胞繁殖, 延长内皮细胞的寿命. miR-21 的这种作用是通过直接调控 NFIB (Nuclear factor 1 B-type), 从而间接调控了两个细胞周期相关基因 p21^{CIP1} 和 CDK2 实现的^[24].

4.4 线粒体活性氧自由基

Bai 等^[121]研究发现了几个与线粒体调控衰老相关的 miRNAs, 例如: miR-34a 和 miR-335, 它们在肾脏系膜细胞衰老过程中上调表达, 可以分别下调 TXNRD2 和 SOD2 的表达量, 从而引起线粒体中的活性氧自由基水平升高, 导致肾细胞衰老.

综上所述, 在不同压力诱导的细胞衰老过程中, miRNAs 都发挥了重要的调控作用, 许多不同的 miRNAs 可以协同作用于同一个衰老相关的靶基因, 例如 PTEN 和 SIRT1. 并且, 相同的 miRNAs 也可以作用于不同的信号通路, 例如 miR-34 和 miR-17-92. miRNAs 的这种作用模式丰富了细胞由复制向衰老转变的调控网络.

5 miRNAs 与衰老相关性疾病

衰老过程中, 人们患各种复杂疾病的风险性升高, 例如: 心脑血管疾病、神经退行性疾病、癌症和免疫系统疾病等^[122]. 许多 miRNAs 在这些衰老相关性疾病中发生差异表达, 例如 miR-29、miR-34a、miR-146 和 miR-217 等. Boon 等^[123]研究发现, 在小鼠心脏衰老的过程中 miR-34a 的表达量升高, 敲除 miR-34a 可以减少衰老过程中的心肌细胞的死亡率, 提高急性心肌梗死细胞的存活率, 并减少梗死后心肌细胞的纤维化. 进一步研究发现, miR-34a 是通过调控靶基因 PNUTS 发挥了上述功能, PNUT 在端粒缩短和 DNA 损伤修复过程中发挥着重要的作用. Choi 等^[124]研究发现, miR-34a 可

以通过调控 NAMPT(NAD⁺ 合成途径的限速酶), 降低肥胖症小鼠 SIRT1 的表达, miR-34a/NAMPT 作用途径可以作为治疗衰老相关的脂肪变性疾病和 II 型糖尿病的新靶标.

Hebert 等^[125]发现, miR-29 在阿尔茨海默症病人的大脑组织中表达量下降, 导致其靶基因 BACE1 的表达量升高. 此外, miR-29 可以通过作用于 ARP2/3 肌动蛋白成核复合物, 影响树突棘细胞的重塑, 这对大脑的结构性重构起着至关重要的作用^[126]. 值得一提的是, 与 miR-29 在大脑疾病中表达量下降相比, miR-29 在心血管衰老和细胞衰老的过程中表达量升高, 系统性抑制 miR-29 的表达会刺激细胞纤维化和肿瘤生长^[127]. Wang 等研究发现, miR-107 在阿尔茨海默症病人的大脑组织中也发生下调表达, miR-107 除了作用于 BACE1 基因外, 还可以调控颗粒蛋白前体(progranulin). miR-107 在脑外伤性疾病中表达量下降, 伴随着颗粒蛋白前体表达量的升高, 颗粒蛋白前体缺陷与额颞叶痴呆(一种早期发病的衰老相关性神经变性疾病)发病相关联. miR-107 在额颞叶痴呆中下调表达可以升高颗粒蛋白前体水平, 从而延缓疾病的进展^[128-129]. let-7 在调控发育和神经干细胞的功能等方面都发挥着重要的作用. Nishino 等^[130]发现, let-7 靶向调节 Hmga2, 通过调控 p16^{Ink4a} 和 p19^{Arf} 的表达量, 促进年轻小鼠神经干细胞的自我更新, 但是在高龄小鼠中, let-7 却不能发挥这个作用. let-7 另外一个重要功能是对代谢的调控, 在肌肉组织中降低 lin28a 和 lin28b 的表达量, 或者增加 let-7 的表达, 可以引起胰岛素抵抗和糖耐量异常. 此外, let-7 与癌症的关系也已被广泛研究报道^[131].

6 miRNAs 衰老研究展望

研究 miRNAs 在衰老过程中的作用机制是一个较新的领域, 现有研究清楚地展示出 miRNAs 对非脊椎动物和哺乳动物细胞、组织和器官衰老发挥着重要的调控作用. 在细胞衰老过程中, 研究者发现了许多 miRNAs, 它们既可以靶向经典的衰老信号通路, 又可以调控肿瘤抑制信号通路, 这些 miRNAs 在衰老过程中发挥的作用与它们在肿瘤中发生的作用往往相反. 深入研究这些 miRNAs 的作用机理, 将有助于我们从不同层面上揭示衰老的分子机制, 更好地理解衰老的生物学过程, 以及衰老与癌症等衰老相关性疾病发病的关系.

随着研究的深入, miRNAs 的新功能将不断被

发现, 也会有越来越多与衰老相关的 miRNAs 被鉴别出来. miRNAs 可以作为一种有效的衰老相关生物标志物, 应用于衰老相关性疾病的预防、诊断和愈后评估. 可能有一天, 我们就可以通过检测外周血中 miRNAs 的表达量来判断每个人的衰老速率或对疾病进行诊断. 例如: Pincus 等^[132]发现, 几个 miRNAs 的表达模式可以用来预测线虫的寿命. 此外, 研究者发现人和小鼠外周血单核细胞中 miRNAs 的表达谱随年龄发生差异性变化; 单个 miRNA 可以作为大脑衰老、神经退行性疾病和记忆缺陷的标志物^[19, 133-134].

值得注意的是, 在衰老相关的 miRNAs 研究领域还有许多悬而未决的问题. 衰老过程中, miRNAs 在细胞、组织和个体水平的表达谱并不完全一致. 我们认为很有必要去研究是否有一些 miRNAs, 可以在特定的情况下发生上调或下调表达, 例如: 是否有些 miRNAs 在组织水平被全面激活, 但是在细胞水平却发生特异性的上调或下调表达. 有趣的是, 有些 miRNAs 的靶基因促进长寿, 而有些 miRNAs 的靶基因却在对抗长寿中发挥作用. 因此, miRNAs 作为一类小分子, 它们对衰老的特异性作用还不十分明显. 而在特定的情况下, 一些单独的 miRNA 却发挥了加速或延缓衰老的作用.

目前, 我们对 miRNAs 表达调控的机制知之有限, 研究者对 miR-17-92 和 miRNA 反馈环的研究发现, 有些衰老相关因子既受到 miRNAs 的调控, 同时又调控着这些 miRNAs, 这些研究在阐释 miRNAs 表达调控机制方面做出了有益的尝试^[25, 110, 119]. 在诠释 miRNAs 及其靶基因如何在衰老过程中发挥作用方面, 现有研究取得了很大的进展. 接下来的研究工作主要是鉴别 miRNAs 的上游调控因子, 以及解释这些调控因子如何在衰老过程中调控 miRNAs 发生差异表达, 也就是说 miRNAs 的表达是如何被调控的? miRNAs 之间又是如何相互作用的? miRNAs 与其他可能调控衰老的非编码 RNAs, 例如, competitive endogenous RNAs(ceRNA)、long non-coding RNAs(lncRNAs)^[135]之间的相互关系又是怎样的? 在研究 miRNAs 上游调控因子的同时, 我们还可以用实验干预的手段, 调控单个或多个 miRNAs 的表达量, 观察是否可以影响个体的衰老进程, 进而发掘 miRNAs 在个体化治疗衰老相关性疾病方面的应用潜力.

此外, 也并不是所有在衰老过程中发生差异表

达的 miRNAs 都在衰老过程中发挥重要的作用. 利用基因敲除和过表达实验, 我们可以证明相应 miRNAs 是否特异性调控衰老过程, 例如, *lin-4* 和 *miR-71* 基因突变后, 线虫的寿命随之发生改变^[17,88]. Faraonio 等^[117]发现, 在年轻细胞中过表达某些在细胞衰老过程中上调的 miRNAs, 会导致细胞提前出现衰老的特征. 在哺乳动物模型中, 持续或条件性敲除和过表达 miRNAs, 将为证实由 miRNAs 介导的衰老提供更加令人信服的证据. 这些研究将有助于解释 miRNAs 是如何发挥对组织衰老的调控作用, 并进一步影响了整个哺乳动物的寿命. 利用动物衰老模型, 分析敲除和过表达 miRNAs 情况下, miRNAs 的体内加工处理过程, 可以解释所有成熟 miRNAs 本质上功能的改变, 是如何影响不同细胞、组织由复制向衰老进行转变的, 以及又是如何最终对整个机体的寿命发生影响的.

7 结 论

衰老是由许多细胞信号通路共同作用的复杂生物学过程, 衰老研究的一个重要目的就是要理解这些信号通路是如何相互作用, 从而最终导致生物体的衰老. 通过调控靶基因, miRNAs 可以同时影响多个衰老相关信号通路, 研究这些 miRNAs 的表达与调控方式, 将有助于人们了解衰老的生物学网络, 更系统地理解衰老过程中各种信号通路之间是如何协同作用的. 随着研究的不断深入, miRNAs 调控衰老的生物学过程和机制, 将会越来越清晰地被展示出来. 同时, 作为一种生物标志物, miRNAs 在衰老相关性疾病的诊断、预防和治疗方面也将拥有十分广阔的应用前景.

参 考 文 献

- [1] Fontana L, Partridge L, Longo V D. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*, 2010, **328**(5976): 321–326
- [2] Lopez-Otin C, Blasco M A, Partridge L, *et al.* The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, **153**(6): 1194–1217
- [3] Lazarov O, Mattson M P, Peterson D A, *et al.* When neurogenesis encounters aging and disease. *Trends Neurosci*, 2010, **33**(12): 569–579
- [4] Vasilevko V, Passos G F, Quiring D, *et al.* Aging and cerebrovascular dysfunction: contribution of hypertension, cerebral amyloid angiopathy, and immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, **1207**(1): 58–70
- [5] Toda T, Nakamura M, Morisawa H, *et al.* Proteomic approaches to oxidative protein modifications implicated in the mechanism of aging. *Geriatr Gerontol Int*, 2010, **10**(Suppl 1): S25–31
- [6] Tsubota K. Oxidative stress and inflammation: hypothesis for the mechanism of aging. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2007, **111**(3): 193–205
- [7] Kenyon C J. The genetics of ageing. *Nature*, 2010, **464**(7288): 504–512
- [8] Terman A, Brunk U T. Oxidative stress, accumulation of biological 'garbage', and aging. *Antioxid Redox Signal*, 2006, **8**(1–2): 197–204
- [9] Baker D J, Wijshake T, Tchkonja T, *et al.* Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*, 2011, **479**(7372): 232–236
- [10] Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*, 2005, **120**(4): 513–522
- [11] Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, **116**(2): 281–297
- [12] Cheung H H, Davis A J, Lee T L, *et al.* Methylation of an intronic region regulates miR-199a in testicular tumor malignancy. *Oncogene*, 2011, **30**(31): 3404–3415
- [13] Andorfer C A, Necela B M, Thompson E A, *et al.* MicroRNA signatures: clinical biomarkers for the diagnosis and treatment of breast cancer. *Trends Mol Med*, 2011, **17**(6): 313–319
- [14] Kloosterman W P, Plasterk R H. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell*, 2006, **11**(4): 441–450
- [15] Poy M N, Eliasson L, Krutzfeldt J, *et al.* A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*, 2004, **432**(7014): 226–230
- [16] Yi R, Poy M N, Stoffel M, *et al.* A skin microRNA promotes differentiation by repressing 'stemness'. *Nature*, 2008, **452**(7184): 225–229
- [17] Boehm M, Slack F. A developmental timing microRNA and its target regulate life span in *C. elegans*. *Science*, 2005, **310**(5756): 1954–1957
- [18] Ibanez-Ventoso C, Yang M, Guo S, *et al.* Modulated microRNA expression during adult lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*, 2006, **5**(3): 235–246
- [19] Noren Hooten N, Abdelmohsen K, Gorospe M, *et al.* microRNA expression patterns reveal differential expression of target genes with age. *PLoS One*, 2010, **5**(5): e10724
- [20] Liu N, Landreh M, Cao K, *et al.* The microRNA miR-34 modulates ageing and neurodegeneration in *Drosophila*. *Nature*, 2012, **482**(7386): 519–523
- [21] Smith-Vikos T, Slack F J. MicroRNAs and their roles in aging. *J Cell Sci*, 2012, **125**(Pt 1): 7–17
- [22] Boulias K, Horvitz H R. The *C. elegans* microRNA mir-71 acts in neurons to promote germline-mediated longevity through regulation of DAF-16/FOXO. *Cell Metab*, 2012, **15**(4): 439–450
- [23] Hackl M, Brunner S, Fortschegger K, *et al.* miR-17, miR-19b, miR-20a, and miR-106a are down-regulated in human aging. *Aging Cell*, 2010, **9**(2): 291–296
- [24] Dellago H, Preschitz-Kammerhofer B, Terlecki-Zaniewicz L, *et al.* High levels of oncomiR-21 contribute to the senescence-induced

- growth arrest in normal human cells and its knock-down increases the replicative lifespan. *Aging Cell*, 2013, **12**(3): 446–458
- [25] Grillari J, Hackl M, Grillari-Voglauer R. miR-17-92 cluster: ups and downs in cancer and aging. *Biogerontology*, 2010, **11**(4): 501–506
- [26] Kenyon C, Chang J, Gensch E, *et al.* A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 1993, **366**(6454): 461–464
- [27] Kenyon C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell*, 2005, **120**(4): 449–460
- [28] Antebi A. Genetics of aging in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*, 2007, **3**(9): 1565–1571
- [29] Kimura K D, Tissenbaum H A, Liu Y, *et al.* daf-2, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 1997, **277**(5328): 942–946
- [30] Hertweck M, Gobel C, Baumeister R. *C. elegans* SGK-1 is the critical component in the Akt/PKB kinase complex to control stress response and life span. *Dev Cell*, 2004, **6**(4): 577–588
- [31] Paradis S, Ailion M, Toker A, *et al.* A PDK1 homolog is necessary and sufficient to transduce AGE-1 PI3 kinase signals that regulate diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev*, 1999, **13** (11): 1438–1452
- [32] Paradis S, Ruvkun G. *Caenorhabditis elegans* Akt/PKB transduces insulin receptor-like signals from AGE-1 PI3 kinase to the DAF-16 transcription factor. *Genes Dev*, 1998, **12**(16): 2488–2498
- [33] Lin K, Dorman J B, Rodan A, *et al.* daf-16: An HNF-3/forkhead family member that can function to double the life-span of *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 1997, **278**(5341): 1319–1322
- [34] Ogg S, Paradis S, Gottlieb S, *et al.* The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*. *Nature*, 1997, **389**(6654): 994–999
- [35] Hsu A L, Murphy C T, Kenyon C. Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor. *Science*, 2003, **300**(5622): 1142–1145
- [36] Murphy C T, McCarroll S A, Bargmann C I, *et al.* Genes that act downstream of DAF-16 to influence the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2003, **424**(6946): 277–283
- [37] Murakami S, Johnson T E. A genetic pathway conferring life extension and resistance to UV stress in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 1996, **143**(3): 1207–1218
- [38] Libina N, Berman J R, Kenyon C. Tissue-specific activities of *C. elegans* DAF-16 in the regulation of lifespan. *Cell*, 2003, **115**(4): 489–502
- [39] Lamitina S T, Strange K. Transcriptional targets of DAF-16 insulin signaling pathway protect *C. elegans* from extreme hypertonic stress. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, **288**(2): C467–474
- [40] Jia K, Chen D, Riddle D L. The TOR pathway interacts with the insulin signaling pathway to regulate *C. elegans* larval development, metabolism and life span. *Development*, 2004, **131**(16): 3897–3906
- [41] Dillin A, Crawford D K, Kenyon C. Timing requirements for insulin/IGF-1 signaling in *C. elegans*. *Science*, 2002, **298** (5594): 830–834
- [42] Hwangbo D S, Gershman B, Tu M P, *et al.* *Drosophila* dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body. *Nature*, 2004, **429**(6991): 562–566
- [43] Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, *et al.* IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*, 2003, **421**(6919): 182–187
- [44] Suh Y, Atzmon G, Cho M O, *et al.* Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(9): 3438–3442
- [45] Willcox B J, Donlon T A, He Q, *et al.* FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(37): 13987–13992
- [46] Kaeberlein M, Powers R W, 3rd, Steffen K K, *et al.* Regulation of yeast replicative life span by TOR and Sch9 in response to nutrients. *Science*, 2005, **310**(5751): 1193–1196
- [47] Kapahi P, Zid B M, Harper T, *et al.* Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway. *Curr Biol*, 2004, **14**(10): 885–890
- [48] Harrison D E, Strong R, Sharp Z D, *et al.* Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, 2009, **460**(7253): 392–395
- [49] Hansen M, Taubert S, Crawford D, *et al.* Lifespan extension by conditions that inhibit translation in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*, 2007, **6**(1): 95–110
- [50] Vellai T, Takacs-Vellai K, Zhang Y, *et al.* Genetics: influence of TOR kinase on lifespan in *C. elegans*. *Nature*, 2003, **426** (6967): 620
- [51] Hansen M, Chandra A, Mitic L L, *et al.* A role for autophagy in the extension of lifespan by dietary restriction in *C. elegans*. *PLoS Genet*, 2008, **4**(2): e24
- [52] Kahn B B, Alquier T, Carling D, *et al.* AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*, 2005, **1**(1): 15–25
- [53] Reznick R M, Zong H, Li J, *et al.* Aging-associated reductions in AMP-activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis. *Cell Metab*, 2007, **5**(2): 151–156
- [54] Jager S, Handschin C, St-Pierre J, *et al.* AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle *via* direct phosphorylation of PGC-1 α . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(29): 12017–12022
- [55] Qiang W, Weiqiang K, Qing Z, *et al.* Aging impairs insulin-stimulated glucose uptake in rat skeletal muscle *via* suppressing AMPK α . *Exp Mol Med*, 2007, **39**(4): 535–543
- [56] Apfeld J, O'Connor G, McDonagh T, *et al.* The AMP-activated protein kinase AAK-2 links energy levels and insulin-like signals to lifespan in *C. elegans*. *Genes Dev*, 2004, **18**(24): 3004–3009
- [57] Anisimov V N, Berstein L M, Egormin P A, *et al.* Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice. *Cell Cycle*, 2008, **7**(17): 2769–2773
- [58] Greer E L, Dowlatabadi D, Banko M R, *et al.* An AMPK-FOXO pathway mediates longevity induced by a novel method of dietary restriction in *C. elegans*. *Curr Biol*, 2007, **17**(19): 1646–1656

- [59] Houtkooper R H, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, **13**(4): 225–238
- [60] Berdichevsky A, Viswanathan M, Horvitz H R, *et al.* *C. elegans* SIR-2.1 interacts with 14-3-3 proteins to activate DAF-16 and extend life span. *Cell*, 2006, **125**(6): 1165–1177
- [61] Kaeberlein M, Powers R W, 3rd. Sir2 and calorie restriction in yeast: a skeptical perspective. *Ageing Res Rev*, 2007, **6**(2): 128–140
- [62] Rogina B, Helfand S L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(45): 15998–16003
- [63] Li Y, Xu W, McBurney M W, *et al.* SirT1 inhibition reduces IGF-I/IRS-2/Ras/ERK1/2 signaling and protects neurons. *Cell Metab*, 2008, **8**(1): 38–48
- [64] Mao Z, Hine C, Tian X, *et al.* SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1. *Science*, 2011, **332**(6036): 1443–1446
- [65] Pearson K J, Baur J A, Lewis K N, *et al.* Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab*, 2008, **8**(2): 157–168
- [66] Berger S L. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature*, 2007, **447**(7143): 407–412
- [67] Klose R J, Zhang Y. Regulation of histone methylation by demethylimination and demethylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**(4): 307–318
- [68] Li B, Carey M, Workman J L. The role of chromatin during transcription. *Cell*, 2007, **128**(4): 707–719
- [69] Wu S C, Zhang Y. Minireview: role of protein methylation and demethylation in nuclear hormone signaling. *Mol Endocrinol*, 2009, **23**(9): 1323–1334
- [70] Yu H, Zhu S, Zhou B, *et al.* Inferring causal relationships among different histone modifications and gene expression. *Genome Res*, 2008, **18**(8): 1314–1324
- [71] Brosch G, Loidl P, Graessle S. Histone modifications and chromatin dynamics: a focus on filamentous fungi. *FEMS Microbiol Rev*, 2008, **32**(3): 409–439
- [72] Jiang Y, Langley B, Lubin F D, *et al.* Epigenetics in the nervous system. *J Neurosci*, 2008, **28**(46): 11753–11759
- [73] Weishaup H, Sigvardsson M, Attema J L. Epigenetic chromatin states uniquely define the developmental plasticity of murine hematopoietic stem cells. *Blood*, 2010, **115**(2): 247–256
- [74] Dang W, Steffen K K, Perry R, *et al.* Histone H4 lysine 16 acetylation regulates cellular lifespan. *Nature*, 2009, **459** (7248): 802–807
- [75] Guarente L, Picard F. Calorie restriction—the SIR2 connection. *Cell*, 2005, **120**(4): 473–482
- [76] Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, *et al.* SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell*, 2008, **135**(5): 907–918
- [77] Greer E L, Maures T J, Hauswirth A G, *et al.* Members of the H3K4 trimethylation complex regulate lifespan in a germline-dependent manner in *C. elegans*. *Nature*, 2010, **466**(7304): 383–387
- [78] Jin C, Li J, Green C D, *et al.* Histone demethylase UTX-1 regulates *C. elegans* life span by targeting the insulin/IGF-1 signaling pathway. *Cell Metab*, 2012, **14**(2): 161–172
- [79] Lunyak V V, Kennedy B K. Aged worms erase epigenetic history. *Cell Metab*, 2011, **14**(2): 147–148
- [80] Kato M, Chen X, Inukai S, *et al.* Age-associated changes in expression of small, noncoding RNAs, including microRNAs, in *C. elegans*. *Rna*, 2011, **17**(10): 1804–1820
- [81] Mori M A, Raghavan P, Thomou T, *et al.* Role of microRNA processing in adipose tissue in stress defense and longevity. *Cell Metab*, 2012, **16**(3): 336–347
- [82] Ambros V, Horvitz H R. Heterochronic mutants of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 1984, **226**(4673): 409–416
- [83] Chalfie M, Horvitz H R, Sulston J E. Mutations that lead to reiterations in the cell lineages of *C. elegans*. *Cell*, 1981, **24**(1): 59–69
- [84] Reinhart B J, Slack F J, Basson M, *et al.* The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2000, **403**(6772): 901–906
- [85] Bussing I, Slack F J, Grosshans H. let-7 microRNAs in development, stem cells and cancer. *Trends Mol Med*, 2008, **14**(9): 400–409
- [86] Toledano H, D'Alterio C, Czech B, *et al.* The let-7-Imp axis regulates ageing of the *Drosophila* testis stem-cell niche. *Nature*, 2012, **485**(7400): 605–610
- [87] Shen Y, Wollam J, Magner D, *et al.* A steroid receptor-microRNA switch regulates life span in response to signals from the gonad. *Science*, 2012, **338**(6113): 1472–1476
- [88] de Lencastre A, Pincus Z, Zhou K, *et al.* MicroRNAs both promote and antagonize longevity in *C. elegans*. *Curr Biol*, 2010, **20**(24): 2159–2168
- [89] Clark A M, Goldstein L D, Tevlin M, *et al.* The microRNA miR-124 controls gene expression in the sensory nervous system of *Caenorhabditis elegans*. *Nucleic Acids Res*, 2010, **38**(11): 3780–3793
- [90] Dallaire A, Garand C, Paquel E R, *et al.* Down regulation of miR-124 in both Werner syndrome DNA helicase mutant mice and mutant *Caenorhabditis elegans* wrn-1 reveals the importance of this microRNA in accelerated aging. *Aging (Albany NY)*, 2012, **4**(9): 636–647
- [91] Balducci L, Wallace C, Khansur T, *et al.* Nutrition, cancer, and aging: an annotated review. *J Am Geriatr Soc*, 1986, **34**(2): 127–136
- [92] Vora M, Shah M, Ostafi S, *et al.* Deletion of microRNA-80 activates dietary restriction to extend *C. elegans* healthspan and lifespan. *PLoS Genet*, 2013, **9**(8): e1003737
- [93] Lehrbach N J, Castro C, Murfitt K J, *et al.* Post-developmental microRNA expression is required for normal physiology, and regulates aging in parallel to insulin/IGF-1 signaling in *C. elegans*. *Rna*, 2012, **18**(12): 2220–2235
- [94] Pincus Z, Smith-Vikos T, Slack F J. MicroRNA predictors of

- longevity in *Caenorhabditis elegans*. PLoS Genet, 7(9): e1002306
- [95] Maes O C, An J, Sarojini H, *et al.* Murine microRNAs implicated in liver functions and aging process. Mech Ageing Dev, 2008, **129**(9): 534–541
- [96] van Balkom B W, de Jong O G, Smits M, *et al.* Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells. Blood, 2013, **121**(19): 3997–4006, S3991–3915
- [97] Li N, Muthusamy S, Liang R, *et al.* Increased expression of miR-34a and miR-93 in rat liver during aging, and their impact on the expression of Mgst1 and Sirt1. Mech Ageing Dev, 2011, **132**(3): 75–85
- [98] Bates D J, Li N, Liang R, *et al.* MicroRNA regulation in Ames dwarf mouse liver may contribute to delayed aging. Aging Cell, 2010, **9**(1): 1–18
- [99] Marino G, Ugalde A P, Fernandez A F, *et al.* Insulin-like growth factor 1 treatment extends longevity in a mouse model of human premature aging by restoring somatotroph axis function. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, **107**(37): 16268–16273
- [100] Niedernhofer L J, Garinis G A, Raams A, *et al.* A new progeroid syndrome reveals that genotoxic stress suppresses the somatotroph axis. Nature, 2006, **444**(7122): 1038–1043
- [101] Li N, Bates D J, An J, *et al.* Up-regulation of key microRNAs, and inverse down-regulation of their predicted oxidative phosphorylation target genes, during aging in mouse brain. Neurobiol Aging, 2011, **32**(5): 944–955
- [102] Liang R, Khanna A, Muthusamy S, *et al.* Post-transcriptional regulation of IGF1R by key microRNAs in long-lived mutant mice. Aging Cell, 2011, **10**(6): 1080–1088
- [103] Khanna A, Muthusamy S, Liang R, *et al.* Gain of survival signaling by down-regulation of three key miRNAs in brain of calorie-restricted mice. Aging (Albany NY), 2011, **3**(3): 223–236
- [104] Persengiev S, Kondova I, Otting N, *et al.* Genome-wide analysis of miRNA expression reveals a potential role for miR-144 in brain aging and spinocerebellar ataxia pathogenesis. Neurobiol Aging, 2010, **32**(12): 2316 e2317–2327
- [105] Hamrick M W, Herberg S, Arounleut P, *et al.* The adipokine leptin increases skeletal muscle mass and significantly alters skeletal muscle miRNA expression profile in aged mice. Biochem Biophys Res Commun, 2010, **400**(3): 379–383
- [106] Drummond M J, McCarthy J J, Sinha M, *et al.* Aging and microRNA expression in human skeletal muscle: a microarray and bioinformatics analysis. Physiol Genomics, 2010, **43**(10): 595–603
- [107] Marasa B S, Srikantan S, Masuda K, *et al.* Increased MKK4 abundance with replicative senescence is linked to the joint reduction of multiple microRNAs. Sci Signal, 2009, **2**(94): ra69
- [108] Bhaumik D, Scott G K, Schokrpur S, *et al.* MicroRNAs miR-146a/b negatively modulate the senescence-associated inflammatory mediators IL-6 and IL-8. Aging (Albany NY), 2009, **1**(4): 402–411
- [109] Menghini R, Casagrande V, Cardellini M, *et al.* MicroRNA-217 modulates endothelial cell senescence *via* silent information regulator 1. Circulation, 2009, **120**(15): 1524–1532
- [110] Yamakuchi M, Lowenstein C J. MiR-34, SIRT1 and p53: the feedback loop. Cell Cycle, 2009, **8**(5): 712–715
- [111] Zhao T, Li J, Chen A F. MicroRNA-34a induces endothelial progenitor cell senescence and impedes its angiogenesis *via* suppressing silent information regulator 1. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, **299**(1): E110–116
- [112] Mudhasani R, Zhu Z, Hutvagner G, *et al.* Loss of miRNA biogenesis induces p19Arf-p53 signaling and senescence in primary cells. J Cell Biol, 2008, **181**(7): 1055–1063
- [113] Ugalde A P, Ramsay A J, de la Rosa J, *et al.* Aging and chronic DNA damage response activate a regulatory pathway involving miR-29 and p53. Embo J, 2011, **30**(11): 2219–2232
- [114] Li N, Bates D J, An J, *et al.* Up-regulation of key microRNAs, and inverse down-regulation of their predicted oxidative phosphorylation target genes, during aging in mouse brain. Neurobiol Aging, 2009, **32**(5): 944–955
- [115] Xu D, Takeshita F, Hino Y, *et al.* miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence. J Cell Biol, 2011, **193**(2): 409–424
- [116] Martinez I, Cazalla D, Almstead L L, *et al.* miR-29 and miR-30 regulate B-Myb expression during cellular senescence. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, **108**(2): 522–527
- [117] Faraonio R, Salerno P, Passaro F, *et al.* A set of miRNAs participates in the cellular senescence program in human diploid fibroblasts. Cell Death Differ, 2011, **19**(4): 713–721
- [118] van Almen G C, Verhesen W, van Leeuwen R E, *et al.* MicroRNA-18 and microRNA-19 regulate CTGF and TSP-1 expression in age-related heart failure. Aging Cell, 2011, **10**(5): 769–779
- [119] Kato M, Putta S, Wang M, *et al.* TGF-beta activates Akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN. Nat Cell Biol, 2009, **11**(7): 881–889
- [120] Sayed D, Abdellatif M. AKT-ing *via* microRNA. Cell Cycle, 2010, **9**(16): 3213–3217
- [121] Bai X Y, Ma Y, Ding R, *et al.* miR-335 and miR-34a Promote renal senescence by suppressing mitochondrial antioxidative enzymes. J Am Soc Nephrol, 2011, **22**(7): 1252–1261
- [122] North B J, Sinclair D A. The intersection between aging and cardiovascular disease. Circ Res, 2012, **110**(8): 1097–1108
- [123] Boon R A, Iekushi K, Lechner S, *et al.* MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function. Nature, 2013, **495**(7439): 107–110
- [124] Choi S E, Fu T, Seok S, *et al.* Elevated microRNA-34a in obesity reduces NAD(+) levels and SIRT1 activity by directly targeting NAMPT. Aging Cell, 2013, **12**(6): 1062–1072
- [125] Hebert S S, Horre K, Nicolai L, *et al.* Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/beta-secretase expression. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, **105**(17): 6415–6420
- [126] Lippi G, Steinert J R, Marczylo E L, *et al.* Targeting of the Arp3 actin nucleation factor by miR-29a/b regulates dendritic spine morphology. J Cell Biol, 2011, **194**(6): 889–904

- [127]Boon R A, Seeger T, Heydt S, *et al.* MicroRNA-29 in aortic dilation: implications for aneurysm formation. *Circ Res*, 2011, **109**(10): 1115–1119
- [128]Wang W X, Rajeev B W, Stromberg A J, *et al.* The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1. *J Neurosci*, 2008, **28**(5): 1213–1223
- [129]Wang W X, Wilfred B R, Madathil S K, *et al.* miR-107 regulates granulin/progranulin with implications for traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Am J Pathol*, 2010, **177**(1): 334–345
- [130]Nishino J, Kim I, Chada K, *et al.* Hmga2 promotes neural stem cell self-renewal in young but not old mice by reducing p16Ink4a and p19Arf Expression. *Cell*, 2008, **135**(2): 227–239
- [131]Dimmeler S, Nicotera P. MicroRNAs in age-related diseases. *EMBO Mol Med*, 2013, **5**(2): 180–190
- [132]Pincus Z, Smith-Vikos T, Slack F J. MicroRNA predictors of longevity in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*, 2011, **7**(9): e1002306
- [133]Li X, Khanna A, Li N, *et al.* Circulatory miR34a as an RNA-based, noninvasive biomarker for brain aging. *Aging (Albany NY)*, 2011, **3**(10): 985–1002
- [134]Zovoilis A, Agbemenyah H Y, Agis-Balboa R C, *et al.* microRNA-34c is a novel target to treat dementias. *Embo J*, 2011, **30**(20): 4299–4308
- [135]Salmena L, Poliseno L, Tay Y, *et al.* A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language?. *Cell*, 2011, **146**(3): 353–358

The Research Progress of microRNAs in Aging*

WU Gang, WANG Dan, HUANG Yi, HAN Jing-Dong**

(Chinese Academy of Sciences Key Laboratory of Computational Biology, Chinese Academy of Sciences-Max Planck Partner Institute for Computational Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract microRNAs (miRNAs) are a class of endogenous non-coding RNAs with about 22 nucleotides. miRNAs are widely expressed in eukaryote and can post-transcriptionally control genes expression by blocking translation or inducing degradation through partial base-pair complementarity with their target mRNAs. Recent findings show that miRNAs are essential for lifespan determination in *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), *Drosophila*, mice and human by targeting many aging related pathways. In this review, we summarize the recent literatures on various regulatory roles of miRNAs during aging. We introduce the pathways that function in the aging process and highlight how certain miRNAs regulate aging and aging related diseases through these pathways at the levels of organism lifespan, tissue aging and cellular senescence. Finally, we discuss future perspectives on the study of the mechanisms by which miRNAs modulate aging processes.

Key words microRNAs, aging, *C. elegans*, signaling pathway, cellular senescence

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00018

* This work was supported by grants from The Natural National Science Foundation of China (30890033, 31210103916, 91019019, 31371188), Chinese Ministry of Science and Technology (2011CB504206, 2012AA020406) and Chinese Academy of Sciences (KSCX2-EW-R-02, KSCX2-EW-J-15) and Stem Cell Leading Project (XDA01010303) and Shanghai Institutes of Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences (2011KIP202).

**Corresponding author.

Tel: 86-21-54920458, E-mail: jdhan@picb.ac.cn

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