

从分子水平看 c-Myc 在细胞衰老中的作用 *

程 倩 袁富文 童坦君 **

(北京大学医学部生物化学与分子生物学系, 北京大学衰老研究中心, 北京 100191)

摘要 细胞衰老是指细胞生长永久阻滞于细胞周期的 G1 期, 出现形态、生化及表观遗传的变化特性。细胞衰老由端粒缩短、DNA 损伤、缺氧或癌基因失调等因素引起, 它是抵抗肿瘤发生的主要壁垒。原癌基因 *c-myc* 编码转录因子, 可调控很多基因, 进而影响细胞周期演进、衰老、凋亡、代谢等生物学过程。c-Myc 蛋白与细胞衰老密切相关, 它可影响 hTERT、p16、p53、Bmi-1 和 p27 等衰老相关基因转录。c-Myc 不仅可抑制复制性衰老, 也能抑制癌基因诱发的衰老。c-Myc 抑制 ras 诱导的细胞衰老取决于 CDK2。c-Myc 失活不仅能够诱导非恶性细胞(如人成纤维细胞)衰老, 而且在许多肿瘤细胞中也可诱导衰老。然而, 与 ras 基因类似, 在特定条件下, c-Myc 也可诱导细胞衰老, 并可促进维氏综合症(Werner syndrome, WRN)缺失细胞的衰老。

关键词 c-Myc, 细胞衰老, CDK2, WRN

学科分类号 Q2, Q7

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00313

细胞衰老是指细胞生长永久性地阻滞在细胞周期的 G1 期, 出现了形态、生化及表观遗传的特征性变化^[1-2]。这种现象最初是由 Hayflick 等^[3]发现的。他们发现, 体外培养成纤维细胞的生命是有限的, 随着细胞传代次数的增加, 出现生长停滞并逐渐衰老死亡, 即使提供最佳的培养条件, 细胞仍无法逃脱死亡的命运。培养过程中出现的这种细胞增殖极限称为“Hayflick”极限。现在, 人们认为被 Hayflick 观察到的衰老是由端粒缩短引起的^[4], 叫做细胞的复制性衰老。但是, 其他衰老相关的刺激不依赖端粒也可诱发衰老^[5], 癌基因引起的急性应激状态能够引起细胞早老, 即所谓癌基因诱导的衰老(oncogene-induced senescence, OIS)^[6]。无论复制性衰老还是癌基因诱导的衰老, 细胞通常都会出现增殖缓慢、体积较大、衰老相关半乳糖苷酶染色加强及异染色质凝集等现象。

原癌基因 *c-myc* 编码的转录因子, 在细胞增殖、生长、凋亡、黏附、蛋白质合成、DNA 复制、血管发生等不同的生物学过程中发挥着关键作用^[7-9]。c-Myc 与衰老密切相关, 它能够影响 hTERT (human telomerase reverse transcriptase)、BAG2 (BCL2-associated athanogene 2)、p16、p53、Bmi-1

和 p27 等衰老相关基因的转录^[6, 10]。*c-myc* 作为一个促增殖的基因, 在多数情况下, 可延缓细胞衰老, 但在一定条件下, 反而诱发或促进细胞的衰老。本文就此在分子水平作一介绍。

1 c-Myc 蛋白的结构和功能特征

c-myc 基因与 L-myc 及 N-myc 同属 Myc 家族^[11]。原癌基因 *v-myc* 最初发现于鸡的逆转录病毒中^[12-13], 其在哺乳动物中的同源对应物为 *c-myc*^[14]。c-Myc 蛋白的氨基端(N 端)为转录调节区, 含有高度保守的 MB1 和 MB2 区; 随后为 MB3 和 MB4 区及细胞核靶向序列; C 端包含一个碱性区/螺旋-环-螺旋/亮氨酸拉链(bHLHZip)^[15-16](图 1)。*c-myc* 编码“碱性区/螺旋-环-螺旋/亮氨酸拉链(bHLHZip)”家族类型的转录因子, 可与 Max (bHLHZip 家族的另一蛋白质)形成二聚体^[11, 15]。这反过来又使 c-Myc 与 Max 形成的复合物特异地结

* 国家重点基础研究发展计划(2013CB530801, 2012CB11203)和国家自然科学基金(81372164)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-82802931, E-mail: ttj@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2013-07-05, 接受日期: 2013-12-18

合到靶基因启动子区的 5' CACGTG 3'和类似于 E-box 的 DNA 序列^[17]. 目前已知 c-Myc 的主要功能是招募对 RNA 聚合酶 II 和染色质结构的有调节作用的转录辅助因子, 如组蛋白乙酰转移酶

(HAT), 进行转录调控^[15]. 以上功能可通过它的反式激活域中的 Myc-box2(MB2)或 bHLHZip 域与其他分子相互作用而实现.

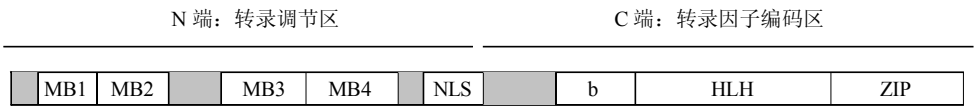


Fig. 1 Structural characteristics of the c-Myc protein^[15-16]

图 1 c-Myc 蛋白的结构特征^[15-16]

MB1~4: 进化上保守的 Myc boxes 1~4; NLS: 核定位信号(nuclear localization signal); bHLHZip: 碱性区 / 螺旋 - 环 - 螺旋 / 亮氨酸拉链 (basic region/helix-loop-helix/leucine zipper).

c-Myc 作为转录因子可调控 cyclinD1、cyclinE 及 p27 等细胞周期相关基因的表达, 进而促进细胞从 G1 期向 S 期演进, 最终促进细胞生长. c-Myc 不仅在许多肿瘤的发生过程中发挥重要作用, 而且通过对 miRNA miR-9 的调控与 EMT(epithelial-mesenchymal transition, 上皮间质 - 转化)和肿瘤转移相联系^[18]. 此外, c-Myc 还能激活 EMT 过程相关的 Bmi-1^[19]. c-Myc 还能够与 Sox2、Oct4 及 KLF4 等 3 个基因一起, 将成纤维细胞选择性地重编程为全能干细胞^[20], 调控许多细胞衰老相关基因, 如 p16、p53、p21、hTERT、Bmi-1 及 p27 等. 研究表明, c-Myc 蛋白可直接结合于多种细胞端粒酶的催化亚单位(hTERT)基因的核心启动子 5'端的 E-box 上, 诱导 hTERT 基因转录, 从而激活端粒酶, 导致细胞永生化^[21], 使细胞免于衰老.

2 c-Myc 可抑制细胞衰老, 失活可促进细胞衰老

2.1 c-Myc 抑制复制性衰老

细胞衰老包括复制性衰老和癌基因诱导的衰老. 在体外培养的条件下, 随着细胞传代次数的增加, 端粒不断缩短. 端粒损坏导致复制性衰老^[6]. 当端粒缩短到临界长度时, 端粒功能出现异常, 引发损伤应激反应(DNA damage response, DDR), 导致 p53 和 Rb 等肿瘤抑制基因激活, 使细胞衰老或凋亡^[22].

越来越多的证据表明, c-Myc 可抑制不同类型的细胞衰老^[15]. c-Myc 可抑制因端粒损伤引起的复制性衰老. 这是通过促进端粒酶催化亚基 hTERT 的表达来实现^[23], 由此可导致原代细胞永生化^[15],

使细胞在传代过程中免于衰老. c-Myc 是一种转录因子, hTERT 是其下游靶基因, 受 c-Myc 的转录调控. 有研究显示, SIRT1 以 c-Myc 依赖的方式增加 hTERT 的转录, 进而延缓脐带成纤维细胞 HUC-F2 的衰老^[24]. 在 HUC-F2 中, SIRT1 过表达引发了 c-Myc 的转录, 使得更多的 c-Myc 蛋白募集到 hTERT 启动子上^[24]. 删除 hTERT 可抑制 c-Myc 介导的肿瘤发生, 这一作用与促进细胞衰老相关^[25]. 研究表明, 正常人类的成纤维细胞如缺少 c-Myc 的一个等位基因, 可激发依赖 p16 而非端粒酶的细胞早衰^[26].

2.2 c-Myc 抑制 Ras 诱导的细胞衰老取决于 CDK2

Serrano 等^[27]于 1997 年在 ras 基因的研究中揭示: Ras 在人、鼠原代细胞中的表达可导致细胞周期永久性地阻滞在 G1 期, 并伴随 p53 和 p16 的集聚, 这种现象被称为早熟性衰老. c-Myc 可抑制 Ras 诱导的大鼠原代成纤维细胞的衰老, c-Myc 还可拮抗 Ras 的下游效应分子所诱导的衰老^[28], 包括 c-Raf、MEK 转录本的组成性激活和 TPA (12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate) 通过激活 PKC 而激活的 MAPK 信号. 这种能力取决于 CDK2 介导 c-Myc 的 Ser 62 磷酸化^[15]. Larsson 等^[29]用激酶抑制剂和基因下调实验证明, cyclinE/CDK2 是其主要 Ser 62 激酶. 加入 CDK2 抑制剂或增强 CDK2 抑制因子 p27 的表达, 即可抵消 c-Myc 的上述作用^[29]. 反之, 抑制 CDK1、CDK9、Mek1/2 等其他激酶却没有这一效应^[30]. CDK2 在细胞周期中的功能可被其他 CDK 补偿, 但通过磷酸化 Ser 62 引发 c-Myc 对细胞衰老的抑制, 却是它的独特作用^[28].

CDK2 还可在 c-Myc 靶基因的启动子区域结合并磷酸化 c-Myc, 这些靶基因均与细胞衰老的调节有关, 包括 p21、p16、Bmi1、cyclinD2、hTERT、BAG2 等^[6, 10], 由此引起 p21、p16 的低表达以及 Bmi1、cyclinD2、hTERT 的高表达^[18]. 其中, p21 和 p16 具有促衰老作用, 而 Bmi1、cyclinD2、hTERT 却是细胞衰老抑制基因. 这些研究说明 CDK2 作为 Myc 的一个转录辅因子^[28], 可对 c-Myc 下游靶基因进行调控. 来自小鼠的 c-Myc- 可调控的肿瘤模型相关实验表明, 去除 c-Myc 时, 启动细胞衰老是抑制肿瘤最常见的特征^[31].

2.3 c-Myc抑制 BRDF 及 NRAS 诱导的细胞衰老

braf 癌基因, 在黑色素瘤中常被激活, 可引起黑色素细胞的衰老^[5]. 恶性黑色素瘤含有突变的 braf(V600E), 而 nras(Q61R)的突变率较低^[32]. 现知 braf 基因突变在痣中检出率较高. 已证明在人黑色素细胞中, 过表达 braf(V600E)或 nras(Q61R)是通过不同机制诱导衰老的^[32]. 下调 c-Myc 可引起 braf 或 nras- 驱动的瘤细胞出现衰老表型. 这些衰老表型有可能是 p16^{INK4A}- 或 p53- 不依赖性的, 其中有些衰老表型, 可通过 BRAF(V600E)或 PI3K 通路的抑制剂而被抑制掉^[32]. 因此推测, 在黑色素细胞转化为黑色素瘤 / 痣的过程中, c-Myc 的表达水平起着不可忽视的作用.

2.4 c-Myc 失活可引起某些肿瘤细胞的衰老

在体内外, c-Myc 失活均能引起淋巴瘤、骨肉瘤以及肝细胞癌的细胞衰老, 说明细胞衰老程序是通过细胞自发程序被激活, 而非肿瘤抑制和局部缺氧间接引起的结果^[33]. c-Myc 失活与细胞衰老的某些分子特征有关, 包括: 细胞周期抑制因子 p15^{INK4b} 和 p16^{INK4a} 表达的增加、异染色质形成和染色质结构特征(如组蛋白 H3K9 甲基化)的变化^[33].

抑制 ATM/ATR 或 MAPK 信号通路不能阻断因 c-myc 癌基因失活而引起的肿瘤细胞衰老^[33].

在人类黑色素瘤细胞中 c-Myc 的缺失所导致的细胞衰老表型与癌基因诱导的正常黑色素细胞衰老, 极为类似. 这些表型主要包括永久的生长阻滞、SA- β -Gal 染色增强、组蛋白修饰的改变^[32]. 像引起正常黑色素细胞衰老一样, c-Myc 缺失引起黑色素瘤细胞的衰老表型也依赖于 BRAF 或 NRAS 癌蛋白的组成性激活, 而非 p53 或 p16^{INK4a} 的表达水平增加^[32]. 在黑色素瘤细胞中, c-Myc 缺失, 可引起 c-Myc 的两个下游靶基因 TS (thymidylate synthase)和 RR(ribonucleotide reductase)表达下调^[34].

2010 年有研究发现, 冬凌草甲素可在体外以剂量依赖方式诱导 HCT116、HT29 和 SW1116 三种大肠癌细胞的衰老, 出现 β -gal 着色率增加和染色质结构变化等细胞衰老特征. 这种作用是以下调 c-myc 表达以及上调 p21、p16 和 p27 表达来实现的^[35]. 2011 年有研究表明, MMP9 沉默后能够下调神经胶质瘤细胞中 c-Myc 的表达, 进而抑制 hTERT 的表达及端粒酶的活性, 最终引起细胞衰老^[36].

迄今已有很多研究报道了 c-Myc 与正常细胞衰老的关系, 但关于 c-Myc 与肿瘤细胞衰老相关性的研究还有限. c-Myc 失活与胃癌、肾癌、胰腺癌以及乳腺癌等恶性肿瘤细胞衰老的关系有待研究, 它们或可为寻找抗肿瘤靶分子提供线索.

综上所述, c-Myc 既可抑制某些正常细胞的衰老, 也可抑制某些癌基因诱导的衰老(图 2). 因为正常细胞和癌基因诱导的细胞衰老之间的基因表达存在差异, 所以, c-Myc 调控二者衰老的机制可能既有重叠又有差别.

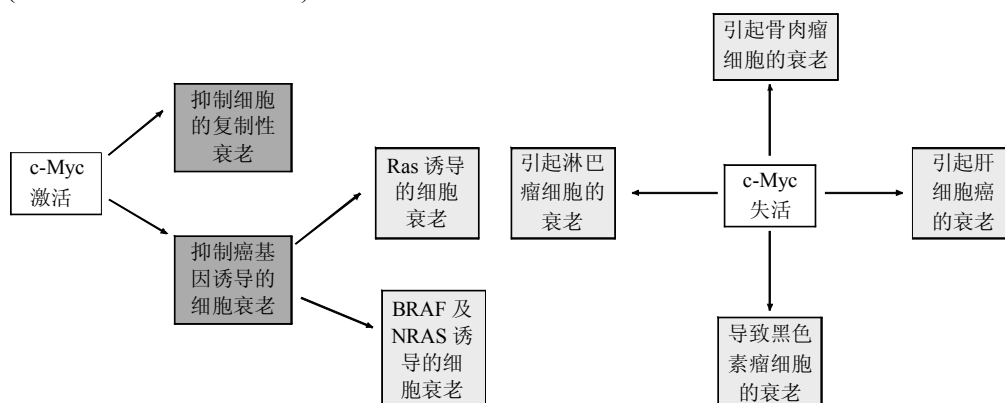


Fig. 2 The activation of c-Myc can inhibit cell senescence, and loss of c-Myc can cause the senescence of some tumor cells

图 2 c-Myc 激活可抑制细胞衰老, c-Myc 失活可引起一些肿瘤细胞的衰老

3 在一定条件下, c-Myc可诱导细胞衰老或促进细胞衰老

3.1 与 *ras* 癌基因类似, *c-myc* 能够诱导细胞衰老

当异常增殖和细胞受生长刺激时, 癌基因 *myc* 和 *ras*, 可激活检验点控制的自我防御机制^[37], 引起细胞防御反应, 如衰老、凋亡和自噬等, 防止机体中有害细胞的扩增^[37]. 然而, 两者影响防御的机制不同, *c-myc* 首先诱导凋亡, 而 *ras* 则通常引发细胞衰老^[6]. *c-myc* 在有些条件下, 尤其是凋亡被阻滞时, 也可触发衰老^[38]. *c-myc*- 引发的衰老与 *ras/rqf*- 类型的细胞衰老在表型和机理方面有很多共同点, 两者均涉及 DNA 损伤反应(DNA damage

responses, DDR)、p53、Rb、组蛋白修饰和异染色质形成^[37].

c-Myc 在一定条件下能诱导淋巴瘤细胞的衰老^[37]. 例如, 在巨噬细胞 / 淋巴瘤共培养系统中, *c-Myc* 过度激活引起 DNA 损伤, 促使淋巴瘤细胞发生以凋亡为主的防御反应, 但其中有一部分细胞产生衰老反应(图 3)^[37]. 凋亡的淋巴瘤细胞被宿主的巨噬细胞吞噬, 由此激活并使巨噬细胞分泌许多因子如 TGF- β . TGF- β 可诱发“*c-Myc*- 驱动的淋巴瘤细胞衰老”^[37]. 由此可见, *c-Myc* 驱动的淋巴瘤细胞衰老与 TGF- β 诱导衰老的易感性之间存在紧密联系, 它们共同引起肿瘤抑制过程^[37].

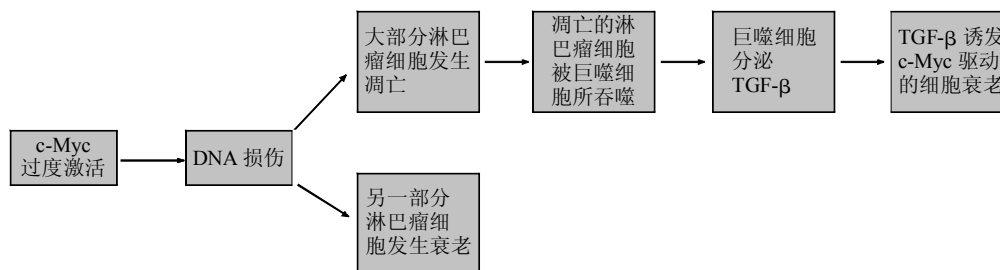


Fig. 3 Non-cell autonomous Myc-induced senescence^[37]

图 3 c-Myc 基因诱导的细胞非自主性衰老^[37]

在巨噬细胞 / 淋巴瘤共培养系统中, *c-Myc* 过度激活引起 DNA 损伤, 促使淋巴瘤细胞发生以凋亡为主的防御反应, 但其中有一部分细胞产生衰老反应^[37]. 凋亡的淋巴瘤细胞被宿主的巨噬细胞吞噬, 由此激活并使巨噬细胞分泌许多因子如 TGF- β . TGF- β 可诱发“*c-Myc*- 驱动的淋巴瘤细胞衰老”^[37].

3.2 c-Myc可促进 WRN 缺失细胞的衰老

研究发现, 维氏早老综合症患者体内的解旋酶基因存在突变, 编码该酶的基因位于 8 号染色体短臂, 称为 WRN, WRN 编码具有 DNA 解旋酶和外切核酸酶功能的蛋白质. 外切核酸酶的功能是 WRN 的特性, 使 WRN 可与其他 RecQ 家族成员(只具有 DNA 解旋域)区分, 因为其他 RecQ 家族成员只具有 DNA 解旋域^[39-40]. WRN 蛋白可与 DNA 结合并修饰其二级结构, DNA 复制时, 它的表达升高^[41-42]. WRN 蛋白对 DNA 复制相关的损伤具有修复作用^[43-44]. WRN 基因突变与人类早老症(维氏综合症)相关, 维氏综合症的特征为: 早老、细胞衰老、基因组不稳定性和少见的间质来源恶性肿瘤的发病率增加^[45-46].

WRN 是 *c-Myc* 的直接靶基因, 如 WRN 基因缺失, 过表达 *c-Myc* 可导致 hTERT 高表达的永生

化细胞衰老^[47]. MYC/WRN 在结构上相互依赖, *c-Myc* 或可直接影响 DNA 复制前的结构, 过表达 *Myc* 可急剧加速 S 期, 增大细胞的“复制压力”^[48]. 如果过表达 *c-Myc* 并抑制 WRN 的功能, 可导致新复制的 DNA 处, DNA 损伤过分积聚, 激活 ATR-CHK1 (ATM and Rad3-related protein-checkpoint kinase 1) 信号通路, 反过来使得细胞进入增殖停滞、衰老的状态^[49]. 另外, *c-Myc* 所驱动的肿瘤发生可因为 WRN 基因的缺失而受抑制^[50]. 在 *Myc* 相关的肿瘤发生过程中, 使 WRN 缺失, 可增强 DNA 损伤反应, 激活肿瘤抑制通路^[50]. 去除 WRN 或降低它的酶功能, 对于治疗 *c-Myc* 表达高的癌症是一个非常有效的策略^[50].

4 结 语

c-myc 作为癌基因, 在很多情况下依赖 CDK2

调控其下游衰老相关基因(p21、p16、Bmi1、cyclinD2、hTERT等),进而延缓细胞的衰老。但在缺失WRN基因的细胞中,c-Myc具有促衰老作用,说明WRN基因在c-Myc影响衰老的进程中发挥了关键作用。另外,和*ras*癌基因一样,*c-myc*过表达在某些情况下可诱导细胞衰老。综上所述,目前c-Myc与衰老的相关性研究主要集中在“正常细胞与肿瘤细胞”,关于它与干细胞、器官及整体衰老之间的研究还非常有限。另外,c-Myc与衰老相关疾病(糖尿病、动脉粥样硬化和恶性肿瘤)的研究,也是具挑战性又有广阔应用前景的领域。拓宽c-Myc与衰老的研究领域,加深c-Myc对细胞衰老的作用机制研究,将这些研究与临床应用相结合,是亟待解决的问题。深入研究c-Myc与衰老的关系,可为老年相关疾病的诊断和治疗提供很有价值的线索。

参 考 文 献

- [1] Schmitt C. Cell senescence and cancer treatment. *Biochim Biophys Acta*, 2006, **1775**(1): 5–20
- [2] Kuilman T, Michaloglou C, Mooi W J, *et al.* The essence of senescence. *Gene Dev*, 2010, **24**(22): 2463–2479
- [3] Moorhead H L. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1961, **25**: 585–621
- [4] Bodnar A G, Ouellette, Frolkis M, *et al.* Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*, 1998, **279**(5349): 349–352
- [5] Carlos Lo'pez-Ot'ın, Maria A Blasco, Linda Partridge, *et al.* The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, **153**(6): 1194–1217
- [6] Hydbring P, Larsson L G. CDK2: a key regulator of the senescence control of Myc. *Aging (Albany NY)*, 2010, **2**(4): 244–250
- [7] Oster S K, Ho C S, Soucie E L, *et al.* The myc oncogene: Marvelously Complex. *Adv Cancer Res*, 2002, **84**: 81–154
- [8] Dang C V, O'Donnell K A, Zeller K I, *et al.* The c-Myc target gene network. *Semin Cancer Biol*, 2006, **16**(4): 253–264
- [9] Secombe J, Pierce S B, Eisenman R N. Myc: a weapon of mass destruction. *Cell*, 2004, **117**(2): 153–156
- [10] Zhang J, Lou X, Yang S, *et al.* BAG2 is a target of the c-Myc gene and is involved in cellular senescence *via* the p21(CIP1) pathway. *Cancer Lett*, 2012, **318**(1): 34–41
- [11] Buendia M A, Bourre L, Cairo S. Myc target miRs and liver cancer: small molecules to get Myc sick. *Gastroenterology*, 2012, **142**(2): 214–218
- [12] Duesberg P H, Vogt P K. Avian acute leukemia viruses MC29 and MH2 share specific RNA sequences: evidence for a second class of transforming genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, **76**(4): 1633–1637
- [13] Sheiness D, Bishop J M. DNA and RNA from uninfected vertebrate cells contain nucleotide sequences related to the putative transforming gene of avian myelocytomatosis virus. *J Virol*, 1979, **31**(2): 514–521
- [14] Vennstrom B, Sheiness D, Zabielski J, *et al.* Isolation and characterization of c-myc, a cellular homolog of the oncogene (v-myc) of avian myelocytomatosis virus strain 29. *J Virol*, 1982, **42**(3): 773–779
- [15] Larsson L G, Henriksson M A. The Yin and Yang functions of the Myc oncoprotein in cancer development and as targets for therapy. *Experimental Cell Research*, 2010, **316**(8): 1429–1437
- [16] Chi V, Dang. Myc on the path to cancer. *Cell*, 2012, **149**(1): 22–35
- [17] Lüscher B, Larsson L G. The basic region/helix-loop-helix/leucine zipper domain of Myc proto-oncoproteins: function and regulation. *Oncogene*, 1999, **18**(19): 2955–2966
- [18] Ma L, Young J, Prabhala H, *et al.* miR-9, a MYC/MYCN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis. *Nat Cell Biol*, 2010, **12**(3): 247–256
- [19] Song L B, Li J, Liao W T, *et al.* The polycomb group protein Bmi-1 represses the tumor suppressor PTEN and induces epithelial-mesenchymal transition in human nasopharyngeal epithelial cells. *J Clin Invest*, 2009, **119**(12): 3626–3636
- [20] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006, **126**(4): 663–676
- [21] Wu K J, Grandori C, Amacker M, *et al.* Direct activation of TERT transcription by c-MYC. *Nat Genet*, 1999, **21**(2): 220–224
- [22] d'Adda di Fagagna F. Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response. *Nat Rev Cancer*, 2008, **8**(7): 512–522
- [23] Xu D, Popov N, Hou M, *et al.* Switch from Myc/Max to Mad1/Max binding and decrease in histone acetylation at the telomerase reverse transcriptase promoter during differentiation of HL60 cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(7): 3826–3831
- [24] Yamashita S, Ogawa K, Ikei T, *et al.* SIRT1 prevents replicative senescence of normal human umbilical cord fibroblast through potentiating the transcription of human telomerase reverse transcriptase gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, **417**(1): 630–634
- [25] Feldser D M, Greider C W. Short telomeres limit tumor progression *in vivo* by inducing senescence. *Cancer Cell*, 2007, **11**(5): 461–469
- [26] Guney I, Wu S, Sedivy J M. Reduced c-Myc signaling triggers telomere-independent senescence by regulating Bmi-1 and p16 (INK4a). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(10): 3645–3650
- [27] Serrano M, Lin A W, McCurrach M E, *et al.* Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell*, 1997, **88**(5): 593–602
- [28] Hydbring P, Bahram F, Su Y, *et al.* Phosphorylation by Cdk2 is required for Myc to repress Ras-induced senescence in cotransformation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(1): 58–63
- [29] Hydbring P, Larsson L G. Tipping the balance: CDK2 enables Myc to suppress senescence. *Cancer res*, 2010, **70**(17): 6687–6691
- [30] Sherr C J, Roberts J M. Living with or without cyclins and cyclin-dependent kinases. *Genes Dev*, 2004, **18**(22): 2699–2711
- [31] Wu C H, Van Riggelen J, Yetil A, *et al.* Cellular senescence is an

- important mechanism of tumor regression upon c-Myc inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(32): 13028–13033
- [32] Zhuang D, Mannava S, Grachtchouk V, *et al.* C-MYC overexpression is required for continuous suppression of oncogene-induced senescence in melanoma cells. *Oncogene*, 2008, **27**(52): 6623–6634
- [33] Wu C H, van Riggelen J, Yetil A, *et al.* cell senescence is an important mechanism of tumor regression upon c-Myc inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(32): 13028–13033
- [34] Mannava S, Moparthy K C, Wheeler L J, *et al.* Ribonucleotide reductase and thymidylate synthase or exogenous deoxyribonucleosides reduce DNA damage and senescence caused by C-MYC depletion. *Aging (Albany NY)*, 2012, **4**(12): 917–922
- [35] Gao F H, Hu X H, Li W, *et al.* Oridonin induces apoptosis and senescence in colorectal cancer cells by increasing histone hyperacetylation and regulation of p16, p21, p27 and c-myc. *BMC Cancer*, 2010, **10**: 610
- [36] Shivani P, Chandramu C, Krishna K V. MMP-9 silencing regulates hTERT expression *via* β 1-integrin mediated FAK signaling and induces senescence in glioma xenograft cells. *Cell Signal*, 2011, **23**(12): 2065–2075
- [37] Lee S, Schmitt C A, Reimann M. The Myc/macrophage tango: Oncogene-induced senescence, Myc style. *Semin Cancer Biol*, 2011, **21**(6): 377–384
- [38] Reimann M, Lee S, Loddenkemper C, *et al.* Tumorstroma-derived TGF-beta limits myc-driven Lymphoma genesis *via* Suv39h-dependent senescence. *Cancer Cell*, 2010, **17**(3): 262–272
- [39] Gray M D, Shen J C, Kamath-Loeb A S, *et al.* The Werner syndrome protein is a DNA helicase. *Nat Genet*, 1997, **17**(1): 100–103
- [40] Shen J C, Gray M D, Oshima J, *et al.* Werner syndrome protein. I. DNA helicase and DNA exonuclease reside on the same polypeptide. *J Biol Chem*, 1998, **273**(51): 34139–34144
- [41] Brosh R M Jr, Waheed J, Sommers J A. Biochemical characterization of the DNA substrate specificity of Werner syndrome helicase. *J Biol Chem*, 2002, **277**(26): 23236–23245
- [42] Compton S A, Tolun G, Kamath-Loeb A S, *et al.* The Werner syndrome protein binds replication fork and Holliday junction DNAs as an oligomer. *J Biol Chem*, 2008, **283**(36): 24478–24483
- [43] Aggarwal M, Sommers J A, Morris C, *et al.* Delineation of WRN helicase function with EXO1 in the replicational stress response. *DNA Repair (Amst)*, 2010, **9**(7): 765–776
- [44] Sidorova J M, Li N, Folch A, *et al.* The RecQ helicase WRN is required for normal replication fork progression after DNA damage or replication fork arrest. *Cell Cycle*, 2008, **7**(6): 796–807
- [45] Chu W K, Hickson I D. RecQ helicases: multifunctional genome caretakers. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(9): 644–654
- [46] Rossi M L, Ghosh A K, Bohr V A. Roles of Werner syndrome protein in protection of genome integrity. *DNA Repair (Amst)*, 2010, **9**(3): 331–344
- [47] Grandori C, Wu K J, Fernandez P, *et al.* Werner syndrome protein limits MYC-induced cellular senescence. *Genes Dev*, 2003, **17**(13): 1569–1574
- [48] Dominguez-Sola D, Ying C Y, Grandori C, *et al.* Non-transcriptional control of DNA replication by c-Myc. *Nature*, 2007, **448**(7152): 445–451
- [49] Robinson K, Asawachaicharn N, Galloway D A, *et al.* c-Myc accelerates S-Phase and requires WRN to avoid replication stress. *PLOS One*, 2009, **4**(6): e5951
- [50] Moser R, Toyoshima M, Robinson K, *et al.* MYC-driven tumorigenesis is inhibited by WRN syndrome gene deficiency. *Mol Cancer Res*, 2012, **10**(4): 535–545

Molecular Insights of c-Myc in Cellular Senescence*

CHENG Qian, YUAN Fu-Wen, TONG Tan-Jun**

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Peking University Health Science Center,
Peking University Research Center on Aging, Beijing 100191, China)

Abstract Cellular senescence is a terminal growth arrest in the G1 phase of the cell cycle, featuring characteristic morphological, biochemical, and epigenetical changes. Cellular senescence results from telomere erosion, DNA damage, hypoxia, or oncogene deregulation, and it is one of main barriers of tumorigenesis. Proto-oncogene c-Myc encodes a transcription factor that can regulate the transcription of many genes, thereby affects different biological processes such as the cell cycle progression, senescence, apoptosis, metabolism, and so on. The c-Myc protein is closely related to cellular senescence, and it has abilities to affect cellular senescence-associated genes (hTERT, p16, p53, Bmi-1 and p27) transcription. The activation of c-Myc not only inhibits replicative senescence, but also can inhibit oncogene-induced senescence. The c-Myc suppresses Ras-induced cellular senescence with help with CDK2. The inactivation of c-Myc induces senescence in untransformed cells (such as human fibroblasts) as well as in many tumor cells. However, similar to ras gene, under certain conditions, c-Myc can induce cell senescence, and contributes to WRN gene-deficient cells senescence.

Key words c-Myc, cellular senescence, CDK2, WRN

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00313

* This work was supported by grants from The National Basic Research Programs of China (2013CB530801, 2012CB911293) and The National Natural Science Foundation of China (81372164).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-82802931, E-mail: ttj@bjmu.edu.cn

Received: July 5, 2013 Accepted: December 18, 2013