

# 蛋白酶体与衰老的研究进展

骆诗凌<sup>1,2</sup> 袁源<sup>1,2,3</sup> 刘新光<sup>1,2,3\*</sup>

(<sup>1</sup>广东省医学分子诊断重点实验室, 东莞 523808; <sup>2</sup>广东医科大学衰老研究所, 东莞 523808;

<sup>3</sup>广东医科大学生物化学与分子生物学研究所, 东莞 523808)

**摘要** 蛋白酶体由多个亚基结构组成, 主要负责清理机体的缺陷蛋白, 并维持蛋白质稳态, 蛋白酶体系统是控制蛋白质降解的主要途径。多项研究表明, 蛋白酶体各结构成分的水平 and 活性会随着衰老逐渐下降, 并影响衰老及衰老相关疾病(如神经退行性疾病等)的发生发展。同时, 蛋白酶体活性的降低会引起蛋白质稳态失衡, 加速衰老的发生。该文综述了近年来蛋白酶体在衰老领域中的研究进展, 旨在阐明蛋白酶体与衰老的关系, 为设计预防衰老相关疾病或抗衰老的靶向药物提供理论基础。

**关键词** 蛋白酶体; 衰老; 蛋白质稳态

## Progress in Proteasome and Aging

LUO Shiling<sup>1,2</sup>, YUAN Yuan<sup>1,2,3</sup>, LIU Xinguang<sup>1,2,3\*</sup>

(<sup>1</sup>Guandong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics, Dongguan 523808, China; <sup>2</sup>Institute of Aging Research, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; <sup>3</sup>Institute of Biochemistry & Molecular Biology,

Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

**Abstract** Proteasome consists of multiple subunit structures, which can clean up damaged or defective proteins, and maintain protein homeostasis. Proteasome system is the main pathway to control protein degradation. Multiple studies have shown that, the levels and activities of proteasome components gradually decrease with aging, which affect the occurrence and development of aging and age-related diseases, such as neurodegenerative diseases. At the same time, the decrease of proteasome activity will cause the imbalance of protein homeostasis and accelerate the senescence. This work presents an overview of recent research progress of proteasome in the field of aging, aiming to elucidate the relationship between proteasome and aging, which provides a theoretical basis for designing targeted drugs to prevent aging-related diseases or anti-aging.

**Keywords** proteasome; aging; protein homeostasis

衰老的标志之一是蛋白质稳态失衡, 蛋白质稳态的维持离不开蛋白质质量控制, 机体既需要控制蛋白的正确折叠, 还需要通过蛋白水解系统控制错误折叠蛋白的降解<sup>[1]</sup>。蛋白酶体途径是细胞主

要的蛋白水解途径之一, 蛋白酶体含有多个结构和亚基, 在细胞内拥有多种存在形式, 其中26S蛋白酶体是蛋白酶体最主要的存在形式<sup>[2]</sup>。26S蛋白酶体由1个具有蛋白水解活性的桶状20S核心颗粒(20S

收稿日期: 2022-08-31 接受日期: 2022-11-21

国家自然科学基金面上项目(批准号: 81971309)、广东省大学生创新创业训练计划(批准号: S202110571102)和广东医科大学大学生创新实验项目(批准号: ZYDB002)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0769-22896026, E-mail: xgliu64@126.com

Received: August 31, 2022 Accepted: November 21, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81971309), the Innovation and Entrepreneurship Program for College Students of Guangdong Province (Grant No.S202110571102) and the Innovative Experimental Program for College Students of Guangdong Medical University (Grant No.ZYDB002)

\*Corresponding author. Tel: +86-769-22896026, E-mail: xgliu64@126.com

core particle, 20S CP)和1个含ATPase的19S调节颗粒(19S regulatory particle, 19S RP)组成, 除了与19S调节颗粒结合外, 20S核心颗粒还可以与11S调节颗粒(proteasome activator 28, PA28)或PA200(proteasome activator 200)调节颗粒结合, 组成不同形式的蛋白酶体并发挥作用<sup>[2-3]</sup>(图1)。蛋白酶体亚基表达量的减少、亚基组成的变化或肽酶活性的降低都可能导致蛋白酶体功能障碍<sup>[3]</sup>。本文总结了蛋白酶体各结构成分对蛋白酶体活性和功能的影响, 以及蛋白酶体各结构成分与衰老、衰老相关疾病的相互关系。

### 1 20S核心颗粒与衰老

20S核心颗粒由两个外 $\alpha$ 环和两个内 $\beta$ 环组成, 外 $\alpha$ 环包括 $\alpha 1\sim 7$ (PSMA1~7)亚基, 内 $\beta$ 环包括 $\beta 1\sim 7$ (PSMB1~7)亚基, 这28个亚基以 $\alpha\text{-}\beta\text{-}\beta\text{-}\alpha$ 构象结合形成桶状结构(图1), 20S核心颗粒的蛋白水解活性位点位于中间腔室内, 其中,  $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 5$ 亚基分别具有半胱天冬酶样、胰蛋白酶样、糜蛋白酶样活性<sup>[4-5]</sup>。

20S核心颗粒在机体生长发育过程中发挥重要作用, 它能够影响蛋白酶体活性和氧化应激途径, 从而负调控衰老和衰老相关疾病(表1)。

#### 1.1 20S核心颗粒通过调节蛋白酶体活性影响衰老

有研究发现, 长寿小鼠的20S蛋白酶体活性远高于正常衰老小鼠, 在长寿小鼠的多种组织中, 20S蛋白酶体的糜蛋白酶样和半胱天冬酶样活性均与年轻小鼠相近, 与正常衰老小鼠相比, 长寿小鼠基本保留了完整的蛋白酶体活性, 说明维持蛋白酶体活性可能成为抑制衰老的有效途径<sup>[6]</sup>。蛋白酶体的活性直接受亚基调控, 有研究者通过构建线虫 $\alpha 3$ 亚基N-端点突变来抑制20S核心颗粒腔室的关闭, 结果发现线虫突变体的蛋白酶体活性被激活, 其寿命远长于野生型线虫<sup>[7]</sup>。TSAKIRI等<sup>[8]</sup>发现, 敲低*Prosa4*基因缩短了果蝇寿命, 使果蝇表现出运动障碍; 敲低*Prosa7*、*Prosb5*和*Prosb1*基因后, 果蝇幼虫的肽酶活性降低, 幼虫生长发育迟缓。MUNKÁCSY等<sup>[9]</sup>发现, 过表达 $\beta 5$ 亚基可以促进其他蛋白酶体亚基的表达和

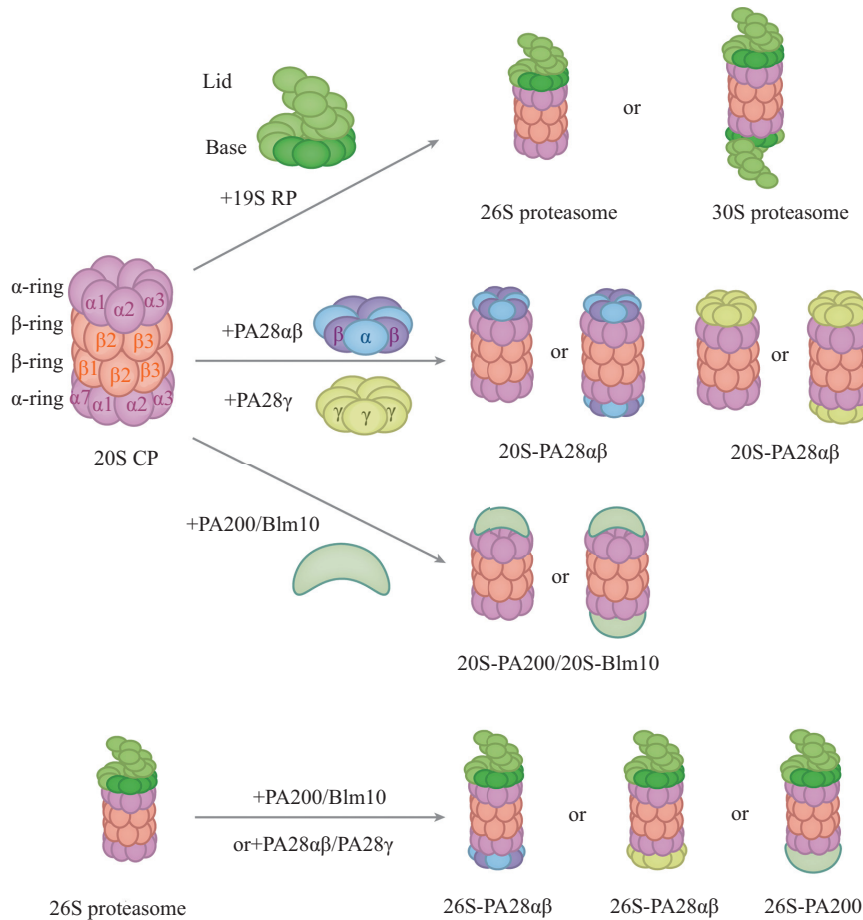


图1 蛋白酶体系统

Fig.1 Proteasome system

表1 20S核心颗粒与衰老的关系

Table 1 Relationship between the 20S core particle and aging

蛋白酶体结构名称 Proteasome structure name	蛋白 Protein	生物学效应 Biological effect	参考文献 References
20S core particle	$\alpha 3$	<i>C. elegans</i> with N-terminal mutations in the $\alpha 3$ have higher proteasome activity and longer lifespan	[7]
	Prosa4, Prosa7, Pros $\beta$ 1, Pros $\beta$ 5	<i>Drosophila</i> longevity is shortened and larval growth is restricted after knocking <i>Prosa4</i> , <i>Prosa7</i> , <i>Pros<math>\beta</math>1</i> and <i>Pros<math>\beta</math>5</i> down	[8]
	$\beta 5$ /pbs-5	$\beta 5$ /pbs-5 can promote the expression of other subunits, enhance resistance to oxidative stress and prolong cell life	[9,13-14,16]
	PSMB5, PSMB6	Delaying skin aging	[10]
	PSMA7, PSMB5, PSMB7, PSMD11	Negative association with degenerative disorder of the neuromuscular system	[11]
	$\alpha 7$	Preventing cellular premature senescence	[15]

蛋白酶体组装, 提高蛋白酶体活性, 进而减少泛素化蛋白质的积累, 显著延长机体寿命, 且过表达神经元特异性 $\beta 5$ 亚基还可以抑制与年龄相关的大脑功能缺陷。在衰老皮肤成纤维细胞中, PSMB5和PSMB6亚基表达水平下降, 蛋白酶体活性显著降低, 氧化蛋白和泛素化蛋白聚集增加, 而恢复PSMB5和PSMB6亚基至正常水平可以恢复蛋白酶体的降解功能, 延缓皮肤衰老<sup>[10]</sup>。雄激素受体 (androgen receptor, *AR*) 基因突变引起的脊髓和延髓肌萎缩症 (spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA) 是一种年龄相关的神经肌肉退行性疾病, 在*AR*突变小鼠骨骼肌中, PSMA7、PSMB5、PSMB7、PSMD11亚基表达水平和蛋白酶体活性均低于野生型小鼠, 随着年龄增加, *AR*突变小鼠的蛋白酶体功能受损, 肌肉萎缩, 神经肌肉退行性疾病加重<sup>[11]</sup>。这些研究说明了20S蛋白酶体亚基表达水平与蛋白酶体活性呈正相关, 与衰老呈负相关, 过表达或恢复蛋白酶体亚基水平可以延长机体寿命或缓解衰老相关疾病的症状。

## 1.2 20S核心颗粒通过调控氧化应激影响衰老

在衰老卵母细胞中赖氨酸48(K48)连接的多泛素化积累增加、4-HNE修饰增加、蛋白酶体活性降低。在氧化应激条件下, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 易产生4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE), 年轻卵母细胞中的蛋白酶体亚基 $\alpha 2$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 和 $\beta 7$ 易被4-HNE共价修饰, 导致蛋白酶体组装和活性受到抑制, 细胞整体K48泛素化水平升高, 而蛋白酶体活性的降低又进一步加剧了4-HNE修饰的蛋白质的积累和卵母细胞质量的降低。因此, 蛋白酶体亚基的氧化损伤和4-HNE修饰增加可

能是导致卵母细胞蛋白质稳态受损、寿命缩短的重要原因<sup>[12]</sup>。在衰老过程中, 蛋白酶体会逐渐丧失适应瞬时氧化应激的能力, 但在 $H_2O_2$ 刺激下, 人 $\beta 5$ 亚基的直系同源物的启动子可以通过募集转录因子Nrf2/SKN-1, 增强机体适应氧化应激的能力<sup>[13]</sup>。 $\beta 5$ 亚基在抗氧化应激方面发挥重要作用, 在原代成纤维细胞中过表达 $\beta 5$ 可以增强细胞的抗氧化应激能力, 延缓细胞复制性衰老, 线虫体内上调的能够在DAF-16/FOXO、SKN-1和HSF-1转录因子的参与下, 调节代谢信号通路并激活蛋白酶体, 维持衰老过程中的蛋白质稳态, 增强线虫抗压能力, 从而延长线虫寿命<sup>[14]</sup>。沉默果蝇 $\alpha 7$ 和 $\beta 5$ 亚基会导致蛋白酶体和线粒体功能障碍, 使线粒体产生并积累ROS, 而积累的ROS可通过Nrf2/Keap1抗氧化反应途径在短时间内促进*Rpn11*、 $\alpha 7$ 、 $\beta 5$ 亚基表达, 抑制机体蛋白酶体功能受损和线粒体损伤, 恢复蛋白质稳态, 并防止早衰发生<sup>[15]</sup>。 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 或 $\beta 5$ 亚基的缺失会显著缩短黑腹果蝇的寿命, 但在雌性果蝇体内,  $\beta 5$ 亚基在 $H_2O_2$ 信号刺激下可以诱导果蝇产生瞬时适应性反应并维持蛋白质稳态, 延长果蝇在氧化应激刺激下的寿命, 而雄性果蝇在 $H_2O_2$ 刺激下不会产生类似反应, 这也部分解释了果蝇雌雄体寿命存在差异的现象<sup>[16]</sup>。20S核心颗粒是氧化损伤后机体降解受损蛋白质的主要场所, 机体在急性应激状态下通过抗氧化应激途径瞬时促进20S核心颗粒亚基表达, 进而促进氧化蛋白降解, 而人为过表达20S核心颗粒亚基也可以通过刺激抗氧化应激途径激活蛋白酶体功能, 减少氧化蛋白积累, 并提高机体抗氧化应激能力, 从而抑制衰老, 延长寿命。

## 2 19S调节颗粒与衰老

19S调节颗粒包括PSMC家族和PSMD家族, 它们的酵母同源物分别是Rpt和Rpn亚基, 19S调节颗粒在结构上由1个底座和1个盖子亚复合体组成, 通常覆盖在20S核心颗粒的一端或两端, 底座结构由6个ATPase亚基(Rpt1~6)和4个非ATPase亚基(Rpn1、Rpn2、Rpn10和Rpn13)构成, 盖子亚复合体由9个非ATPase亚基(Rpn3、Rpn5~9、Rpn11、Rpn12和Rpn15)构成<sup>[4-5]</sup>(图1)。19S调节颗粒是蛋白酶体降解蛋白的起始部位, 可以介导多泛素化蛋白的识别、结合和去泛素化, 在机体中19S调节颗粒主要通过调节泛素化蛋白积累影响衰老相关疾病的发生发展, 除此之外, 19S调节颗粒还能通过调控氧化应激途径抑制衰老(表2)。

### 2.1 19S调节颗粒通过调节蛋白质稳态影响衰老或衰老相关疾病

19S调节颗粒的亚基表达异常会引起错误折叠蛋白质和泛素化蛋白积累, 影响蛋白质稳态, 这些异常与衰老或神经退行性疾病等衰老相关疾病具有密切关系。已知Rpn6能在应激条件下延长线虫寿命, 在线虫*spo-11*(减数分裂相关基因)突变体中, Rpn-6.1基因的表达下调, 蛋白酶体功能受损, 蛋白质稳态被破坏, 线虫寿命明显缩短, 但过表达Rpn-6.1后, *spo-11*突变体的蛋白质稳态部分恢复, 寿命延长<sup>[17]</sup>。在酵母复制晚期, 快速分裂的酵母群体中Rpn4的表达量明显高

于缓慢分裂的酵母群体, 说明Rpn4有助于延长酵母复制寿命<sup>[18]</sup>。有研究者在神经退行性疾病患者脑中发现Rpt6亚基表达量减少, 蛋白酶体功能受损, 并且Rpt6亚基表达量减少与患者认知能力下降呈正相关, Rpt6亚基的磷酸化水平降低和赖氨酸48(K48)连接的泛素化水平增加与年龄相关的记忆缺陷有关, 大脑中Rpt6亚基的K48连接的多泛素化积累还具有性别差异, 雄性小鼠的K48泛素化蛋白主要在杏仁核基底外侧区域积累, 而雌性小鼠的K48泛素化蛋白主要在内侧前额叶皮层积累<sup>[19-20]</sup>。Rpn6、Rpn10、Rpt2和Rpt6亚基的低表达会引起蛋白酶体功能障碍, 并促进中枢衰老和神经退行性疾病的发生发展, WU等<sup>[21]</sup>发现19S调节颗粒的PSMD11亚基与AMPK核心催化亚基结合形成复合物并相互作用, 可以抑制衰老过程, 延缓中枢性老年性耳聋患者的病程进展。在果蝇体内过表达Rpn11可以抑制与年龄相关的26S蛋白酶体的活性降低和泛素化蛋白的积累, 从而延长果蝇寿命, Rpn11的过表达还能抑制多聚谷氨酰胺诱导的神经变性的发生发展, 维持衰老过程中的26S蛋白酶体活性, 因此Rpn11亚基可以作为神经退行性病变的抑制因子, 防止神经退行性病变的年龄依赖性发展<sup>[22]</sup>。Rpt3亚基对于构建26S蛋白酶体至关重要, 在特异性敲除小鼠肾脏足细胞Rpt3基因后, 小鼠肾脏足细胞的蛋白酶体功能障碍, 泛素化蛋白和氧化蛋白积累增加, 同时肾脏足细胞数量减少, 从而导致小鼠肾小球硬化, 引起

表2 19S调节颗粒与衰老的关系

Table 2 Relationship between the 19S regulatory particle and aging

蛋白酶体结构名称 Proteasome structure name	蛋白 Protein	生物学效应 Biological effect	参考文献 References
19S regulatory particle	Rpn11	Rpn11, a suppressor of neurodegenerative lesions, extends <i>Drosophila</i> lifespan after overexpression and also responds to ROS damage and prevents cellular premature senescence, whereas knockdown of <i>Rpn11</i> promotes cellular senescence	[15,22,24]
	Rpn6, Rpn10, Rpt2, Rpt6	Overexpression of <i>Rpn6</i> extends <i>Caenorhabditis elegans</i> lifespan. Low expression of Rpn6, Rpn10, Rpt2 and Rpt6 promotes the development of neurodegenerative diseases	[17,19-20]
	Rpn4	Expanding the replicative lifespan in yeast	[18]
	PSMD11	PSMD11 interacts with AMPK to delay disease progression and aging in patients with central presbycusis	[21]
	Rpt3	Knockout of <i>Rpt3</i> in mouse kidney podocytes significantly shortens the lifespan of mice	[23]
	Rpn7	DNA damage foci are reduced and cellular senescence is inhibited after knockdown of <i>Rpn7</i>	[24]
	Rpn10	In nematode <i>Rpn10</i> loss-of-function mutants, the expression of genes related to oxidative stress is upregulated and the lifespan is prolonged	[25]



慢性肾病,显著缩短小鼠寿命<sup>[23]</sup>。这些研究提示了19S调节颗粒的稳定表达对于维持机体寿命和预防神经退行性疾病至关重要。

## 2.2 19S调节颗粒通过调控氧化应激影响衰老

TSOLOU等<sup>[24]</sup>发现,在DNA损伤诱导下,Rpn7和Rpn11亚基会被募集到DNA损伤病灶,敲除Rpn7后细胞内持续存在的DNA损伤病灶逐渐减少,细胞衰老表型也相应减少,敲低Rpn11后,泛素化蛋白的年龄依赖性积累增加,细胞生长受到抑制,细胞衰老增加,因此,Rpn7亚基与DNA损伤病灶存在相互作用,能够抑制DNA损伤病灶修复,而Rpn11亚基有助于修复DNA损伤灶。Rpn10亚基缺失会影响26S蛋白酶体的稳定性,但有研究者发现在线虫Rpn10功能缺失突变体中,参与氧化应激反应的基因表达上调,线虫抗氧化和热应激的能力增加,自噬-溶酶体途径的活性增强,与野生型相比,Rpn10功能缺失突变体的蛋白质错误折叠和聚集减少,Rpn10功能缺失突变体表现出更长的寿命<sup>[25]</sup>。这提示了某种程度的蛋白酶体功能障碍能够促进氧化应激基因表达,有利于维持机体蛋白质稳态和延长寿命。

## 3 11S调节颗粒与衰老

11S调节颗粒由异七聚体环PA28 $\alpha\beta$ 或同七聚体环PA28 $\gamma$ 组成,不需要依赖ATP就可以与20S核心颗粒结合并调控20S $\alpha$ -环孔开关(图1),但没有与泛素缀合物结合的能力,PA28 $\alpha\beta$ 可参与调节细胞周期、肝脏脂质代谢、免疫反应和DNA修复等过程<sup>[26]</sup>。在衰老肌肉组织中,PA28和19S调节颗粒含量明显下降,蛋白酶体活性受到抑制,泛素化蛋白降解减少,蛋白质周转率下降,进而导致肌肉中氧化蛋白质积累增加<sup>[27]</sup>。PA28 $\alpha\beta$ 在小鼠早期胚胎发育过程中参与降解损伤蛋白质,它可以增强新生大鼠心肌细胞的抗氧化应激能力,有研究者通过过表达老年雌鼠的PA28 $\alpha$ ,发现老年雌鼠保持了年轻小鼠的探索性行为,而过

表达年轻雌鼠的PA28 $\alpha$ 后,海马体异常蛋白的聚集减少,年轻雌鼠的认知功能增强,且过表达PA28 $\alpha$ 延长了患有心脏特异性结蛋白病的小鼠的寿命<sup>[28]</sup>。过表达PA28 $\alpha$ 还可以提高11S调节颗粒活性,促进错误折叠和氧化蛋白质的降解,并增强心肌细胞的抗氧化应激能力,降低心肌细胞在H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>环境中的凋亡率<sup>[29]</sup>。由此说明,11S调节颗粒的亚基的表达水平与衰老呈负相关,11S调节颗粒可能在抗氧化应激、抗凋亡和促进氧化蛋白降解等方面具有重要作用(表3)。

## 4 PA200调节颗粒与衰老

PA200是一种大小为200 kDa的单体蛋白酶体调节颗粒,Blm10(bleomycin resistance 10)是PA200的酵母同源物,它可以与20S核心颗粒或26S蛋白酶体结合形成复合物(图1),促进蛋白质降解,在维持谷氨酰胺稳态和DNA修复中发挥重要作用<sup>[30]</sup>。在精子发生和体细胞DNA损伤修复过程中,PA200/Blm10的BRD样区域识别并结合乙酰化组蛋白,特异性调节乙酰化核心组蛋白的降解,进而影响染色质重塑、DNA修复和转录,在敲除PA200后,小鼠精细胞中核心组蛋白乙酰化降解减少、积累增加,精子出现大量凋亡、畸形,小鼠的生育能力显著降低<sup>[31]</sup>。有研究者在原代小鼠胚胎成纤维(mouse embryonic fibroblast, MEF)细胞中敲除PA200发现,MEF细胞增殖受到抑制,细胞寿命显著缩短,而在小鼠体内敲除PA200会引起免疫功能障碍、焦虑样行为和寿命缩短等与衰老相关的表型,该研究提出,PA200主要促进转录活跃区的核心组蛋白降解,在转录和衰老过程中维持组蛋白的稳定性<sup>[32]</sup>。PA200表达水平在细胞衰老过程中逐渐下降,DNA损伤会抑制Blm10转录并缩短细胞复制寿命,而Rpn4亚基可以通过促进Blm10转录,提高Blm10蛋白水平,进而促进核心组蛋白的乙酰化依赖性降解,延长细胞复制寿命,因此,上调Blm10的转录水平可以抑制细胞衰老并延长

表3 11S调节颗粒与衰老的关系

Table 3 Relationship between the 11S regulatory particle and aging

蛋白酶体结构名称 Proteasome structure name	蛋白 Protein	生物学效应 Biological effect	参考文献 References
11S regulatory particle	PA28	In aging muscle tissue, PA28 expression is down-regulated	[27]
	PA28 $\alpha$	Overexpression of PA28 $\alpha$ improves the antioxidant stress capacity of cardiomyocytes, enhances the cognitive function of mice, restores the exploratory ability of mice and prolongs the lifespan of mice	[28-29]

细胞复制寿命<sup>[33]</sup>。过表达 *Ras* 基因、敲低蛋白质精氨酸甲基转移酶 1 (protein arginine methyltransferase 1, PRMT1) 或用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理细胞都能够增强细胞内 PA200 与组蛋白 H4 之间的相互作用, 进而促进 H4 降解和核小体分解, 激活衰老相关基因, 最终加速细胞衰老<sup>[34]</sup>。因此, 这些研究表明 PA200/Blm10 可以通过调控组蛋白降解、提高蛋白酶体活性, 进而参与调节细胞多项进程, 影响机体衰老和细胞复制性衰老 (表 4)。

### 5 结论与展望

蛋白酶体亚基表达水平和活性的降低都能引起蛋白酶体功能障碍, 导致机体蛋白质稳态失衡, 进而影响衰老进程<sup>[3]</sup>。本文表明多个蛋白酶体亚基都与衰老呈负相关, 且两者相互影响, 蛋白酶体亚基能够通过调控细胞周期、氧化应激反应、泛素化蛋白积累、DNA 损伤修复、DNA 复制、DNA 转录等过程,

进而影响衰老及衰老相关疾病的发生发展 (图 2)。

衰老是一个复杂的多因素过程, 与正常年轻组织/细胞相比, 神经退行性疾病患者组织/细胞或老年组织/细胞的蛋白酶体活性显著下降, 而蛋白酶体活性下降引起的蛋白质稳态失衡也是引起衰老和衰老相关疾病的主要因素之一。蛋白酶体亚基活性直接决定蛋白酶体活性和功能, 这些亚基可以通过调节蛋白质泛素化降解、蛋白质周转和蛋白质稳态, 从而影响衰老或衰老相关疾病, 还可以通过调控氧化应激反应等信号通路影响衰老。在探索蛋白酶体和衰老相互关系的研究中, 研究者们主要通过过表达、沉默或敲除等途径来检测蛋白酶体亚基对衰老和衰老相关疾病的影响, 以此逐步揭开蛋白酶体与衰老的关系, 揭示蛋白酶体功能随着衰老而普遍丧失的潜在机制。

蛋白酶体降解途径是维持细胞稳态的蛋白质质量控制途径之一, 具有精密复杂的结构体系, 各结构

表 4 PA200 调节颗粒与衰老的关系

Table 4 Relationship between the PA200/Blm10 regulatory particle and aging

蛋白酶体亚基 Proteasome subunits	生物学效应 Biological effect	参考文献 References
PA200/Blm10 regulatory particle	The expression of PA200 is down-regulated with cell aging, which will inhibit core histone degradation. Increased spermatocyte apoptosis, decreased male fertility, shorter replicative lifespan of mouse embryonic fibroblasts, and shorter lifespan of mice were seen after <i>PA200</i> was knocked out. Increased <i>PA200</i> expression prolongs cell replication lifespan and prevents cellular senescence. Under stressful conditions, PA200 encourages nucleosome breakdown and speeds up cellular senescence	[31-34]

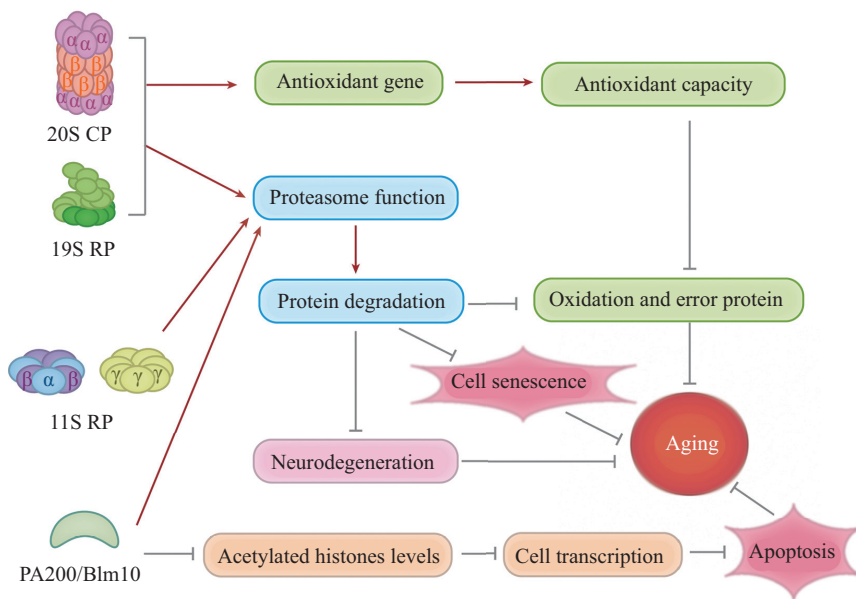


图 2 蛋白酶体与衰老的关系

Fig.2 Relationship between the proteasome and aging

成分分工合作,共同参与蛋白质降解过程<sup>[4]</sup>。多个蛋白酶体亚基在衰老组织中低表达,蛋白酶体因其独特的功能和特性早已被作为抗衰老的潜在靶标,激活或抑制蛋白酶体会影响多项重要的细胞进程,而靶向蛋白酶体的调节剂已被用于治疗各种神经退行性疾病和炎症性疾病<sup>[35]</sup>。多种蛋白酶体调节剂可以通过上调或抑制蛋白酶体的某个亚基来调节蛋白酶体功能,或者通过调控蛋白酶体介导的信号途径和代谢途径来影响衰老和衰老相关疾病的发生发展<sup>[35]</sup>。因此,总结蛋白酶体各结构成分与衰老的相互关系有助于发现更多靶向蛋白酶体的调节剂,更有助于了解衰老及其相关疾病的分子机制,为延缓衰老和预防衰老相关疾病提供新思路。

### 参考文献 (References)

- [1] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-217.
- [2] WANG X, MEUL T, MEINERS S. Exploring the proteasome system: a novel concept of proteasome inhibition and regulation [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 211: 107526.
- [3] SUN-WANG J L, IVANOVA S, ZORZANO A. The dialogue between the ubiquitin-proteasome system and autophagy: implications in ageing [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101203.
- [4] BARD J A M, GOODALL E A, GREENE E R, et al. Structure and function of the 26S proteasome [J]. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87: 697-724.
- [5] DAVIS C, SPALLER B L, MATOUSCHEK A. Mechanisms of substrate recognition by the 26S proteasome [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2021, 67: 161-9.
- [6] MARTÍNEZ DE TODA I, RATTAN S I S, DE LA FUENTE M, et al. Female mice reaching exceptionally high old age have preserved 20S proteasome activities [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(9): 1397.
- [7] ANDERSON R T, BRADLEY T A, SMITH D M, et al. Hyperactivation of the proteasome in *Caenorhabditis elegans* protects against proteotoxic stress and extends lifespan [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(10): 102415.
- [8] TSAKIRI E N, GUMENI S, VOUGAS K, et al. Proteasome dysfunction induces excessive proteome instability and loss of mitostasis that can be mitigated by enhancing mitochondrial fusion or autophagy [J]. *Autophagy*, 2019, 15(10): 1757-73.
- [9] MUNKÁCSY E, CHOCRON E S, QUINTANILLA L, et al. Neuronal-specific proteasome augmentation via Prosb5 overexpression extends lifespan and reduces age-related cognitive decline [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(5): e13005.
- [10] HWANG J S, HWANG J S, CHANG I, et al. Age-associated decrease in proteasome content and activities in human dermal fibroblasts: restoration of normal level of proteasome subunits reduces aging markers in fibroblasts from elderly persons [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007, 62(5): 490-9.
- [11] NATH S R, YU Z, GIPSON T A, et al. Androgen receptor polyglutamine expansion drives age-dependent quality control defects and muscle dysfunction [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8): 3630-41.
- [12] MIHALAS B P, BROMFIELD E G, SUTHERLAND J M, et al. Oxidative damage in naturally aged mouse oocytes is exacerbated by dysregulation of proteasomal activity [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(49): 18944-64.
- [13] RAYNES R, JUAREZ C, POMATTO L C D, et al. Aging and SKN-1-dependent loss of 20S proteasome adaptation to oxidative stress in *C. elegans* [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(2): 143-51.
- [14] CHONDROGIANNI N, GEORGILA K, KOURTIS N, et al. 20S proteasome activation promotes life span extension and resistance to proteotoxicity in *Caenorhabditis elegans* [J]. *FASEB J*, 2015, 29(2): 611-22.
- [15] TSAKIRI E N, SYKIOTIS G P, PAPASSIDERI I S, et al. Proteasome dysfunction in drosophila signals to an Nrf2-dependent regulatory circuit aiming to restore proteostasis and prevent premature aging [J]. *Aging Cell*, 2013, 12(5): 802-13.
- [16] POMATTO L C D, SISLIYAN C, WONG S, et al. The proteasome beta 5 subunit is essential for sexually divergent adaptive homeostatic responses to oxidative stress in *D. melanogaster* [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 67-77.
- [17] LOOSE J A, AMRIT F R G, PATIL T, et al. Meiotic dysfunction accelerates somatic aging in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(11): e13.
- [18] WANG J, SANG Y, JIN S, et al. Single-cell RNA-seq reveals early heterogeneity during aging in yeast [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(11): e13712.
- [19] DULKA B N, PULLINS S E, CULLEN P K, et al. Age-related memory deficits are associated with changes in protein degradation in brain regions critical for trace fear conditioning [J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 91: 160-6.
- [20] DULKA B N, TRASK S, HELMSTETTER F J. Age-related memory impairment and sex-specific alterations in phosphorylation of the Rpt6 proteasome subunit and polyubiquitination in the basolateral amygdala and medial prefrontal cortex [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 656944.
- [21] WU H, SUN H, HE Z, et al. The effect and mechanism of 19S proteasome/Rpn6 subunit in D-galactose induced mimetic aging models [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 394(1): 112093.
- [22] TONOKI A, KURANAGA E, TOMIOKA T, et al. Genetic evidence linking age-dependent attenuation of the 26S proteasome with the aging process [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(4): 1095-106.
- [23] MAKINO S I, SHIRATA N, OLIVA TREJO J A, et al. Impairment of proteasome function in podocytes leads to CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(3): 597-613.
- [24] TSOLOU A, NELSON G, TRACHANA V, et al. The 19S proteasome subunit Rpn7 stabilizes DNA damage foci upon genotoxic insult [J]. *IUBMB Life*, 2012, 64(5): 432-42.
- [25] KEITH S A, MADDUX S K, ZHONG Y, et al. Graded proteasome dysfunction in *Caenorhabditis elegans* activates an adaptive response involving the conserved SKN-1 and ELT-2 transcription factors and the autophagy-lysosome pathway [J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(2): e1005823.
- [26] CASCIO P. PA28γ: new insights on an ancient proteasome activator [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 228.
- [27] FERRINGTON D A, HUSOM A D, THOMPSON L V. Altered proteasome structure, function, and oxidation in aged muscle [J].

- FASEB J, 2005, 19(6): 644-6.
- [28] ADELÖF J, WISEMAN J, ZETTERBERG M, et al. PA28 $\alpha$  overexpressing female mice maintain exploratory behavior and capacity to prevent protein aggregation in hippocampus as they age [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(4): e13336.
- [29] LI J, POWELL S R, WANG X. Enhancement of proteasome function by PA28 $\alpha$  overexpression protects against oxidative stress [J]. *FASEB J*, 2011, 25(3): 883-93.
- [30] WANG X, MEUL T, MEINERS S. Exploring the proteasome system: a novel concept of proteasome inhibition and regulation [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 211: 107526.
- [31] QIAN M X, PANG Y, LIU C H, et al. Acetylation-mediated proteasomal degradation of core histones during DNA repair and spermatogenesis [J]. *Cell*, 2013, 153(5): 1012-24.
- [32] JIANG T X, MA S, HAN X, et al. Proteasome activator PA200 maintains stability of histone marks during transcription and aging [J]. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1458-72.
- [33] CHEN L B, MA S, JIANG T X, et al. Transcriptional upregulation of proteasome activator Bim10 antagonizes cellular aging [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 532(2): 211-8.
- [34] LIN C, LI H, LIU J, et al. Arginine hypomethylation-mediated proteasomal degradation of histone H4-an early biomarker of cellular senescence [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(9): 2697-709.
- [35] HUANG L, CHEN C H. Proteasome regulators: activators and inhibitors [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(8): 931-9.