



图1 tRNAs 的结构^[1] a:3D L型结构;b:2D 结构

1 tRNA 通过自噬调节细胞衰老

自噬是一种高度保守的细胞过程,负责降解细胞质中的高分子物质、聚集的蛋白质、受损的细胞器以及病原体。溶酶体水解酶将这些物质分解为小分子如核苷酸和氨基酸,再回收至细胞中。自噬可以由多种应激信号激活,包括代谢压力、缺氧、氧化还原应激和免疫信号。这些信号激活自噬启动复合物,将 III 类磷脂酰肌醇 3 激酶复合物 I (PI3KC3-C1) 招募至噬泡形成位点,在哺乳动物中形成 Ω 小体。随后,ATG5-ATG12-ATG16 复合物促进微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3)-I 与脂质磷脂酰乙醇胺结合,生成 LC3-II。自噬体形成后与溶酶体融合,完成降解过程。自噬是降解错误折叠蛋白和功能失调细胞器的重要机制,也是维持细胞稳态并影响寿命的重要靶点。

1.1 tRNA 通过酵母转录激活因子 4 (GCN4) 调节自噬 GCN4 在哺乳动物中称为激活转录因子 4,在调节自噬和维持细胞寿命的过程中发挥重要作用,并受到 tRNA 的调控。GCN4 的翻译受到其 mRNA 领导区内上游开放阅读框(uORF)的负调控,这些 uORF 通过促进核糖体在到达 GCN4 开放阅读框(ORF)之前解离,从而抑制 GCN4 的翻译^[2]。在氨基酸匮乏的情况下,未氨酰化的 tRNA 大量积累,并直接激活 GCN2 激酶。GCN2 通过磷酸化 eIF2 α 的 Ser-51 位点发挥作用,进而减弱 uORF 的抑制作用,

促进 GCN4 的翻译。研究表明,GCN4 的激活通过调节自噬相关基因(如 ATG1 和 ATG8)来延长细胞寿命^[3]。因此,当非氨酰化 tRNA 积累时,自噬过程被激活,增强细胞的长寿潜力。在衰老过程中,许多细胞特别是神经元逐渐经历凋亡。研究表明,促进自噬可能延缓衰老并延长细胞存活,这对于延长人类寿命具有重要意义。值得注意的是,GCN4 的激活是独立于雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (TORC1) 的抑制作用的,这进一步揭示了该过程的独特性和复杂性。

1.2 tsRNA 在自噬与衰老中的作用 tsRNA,包括 tRNA 衍生的片段 tRFs 和 tRNA 半 (tiRNAs) 两部分,通常在特定条件如缺氧等情况下,由成熟或前体 tRNA 切割产生。tRFs 的长度为 14 ~ 30 个核苷酸,分为 tRF-5、tRF-3 和 tRF-1 类型。tiRNAs 则由 tRNA 的反密码子环内切割形成。tsRNA 在应激反应、基因表达、细胞增殖、DNA 损伤反应及神经退行性变中发挥重要作用。自噬与衰老机制在非酒精性脂肪性肝病发生与发展中被认为可能发挥一定作用,部分研究表明非酒精性脂肪性肝病的严重程度与肝细胞的衰老状态存在一定关联^[4, 5]。Zhu 等研究发现,非酒精性脂肪性肝病小鼠中 LC3B-II/LC3-I 比值下降,自噬受到抑制^[6]。而沉默 tRF-3001b 可显著提高自噬基因 LC3 的表达,缓解自噬减少现象并逆转细胞衰老^[7]。

此外,研究还发现 tRFs 与脑衰老及相关疾病密切相关。Balaskas 等报告衰老软骨细胞中 tRNA 半片段 tiRNA-5035-GluCTC 和 tiRNA-5031-GluCTC-1

【基金项目】国家自然科学基金青年基金(编号:81700073);四川省科技厅重点研发项目(编号:2022YFS0605)

△通讯作者

的水平下降^[8]。研究观察到老龄小鼠血清中 5' tRNA 半片段的显著变化^[9],Zhang 等发现 tRF-18、tRF-25 和 tRF-38 可作为骨质疏松的诊断生物标志物^[10]。研究还发现,过早卵巢功能衰竭患者中的 tsRNA-3043a 通过靶向 FLT1 促进细胞衰老,加剧过早卵巢功能衰竭^[11]。降低成熟 mt_tRNA-Val- TAC_CCA_end 水平则可改善老龄小鼠心房的 ROS 水平、炎症表达和细胞衰老现象^[12]。更重要的是,神经系统中也发现了 tsRNA 的重要作用。研究表明,CLP1 突变引起的异常 tsRNA 剪切可导致运动神经元退化,并在阿尔兹海默症患者中观察到特定 tsRNA(如 tsRNA-Tyr)水平的异常变化,与神经元对氧化应激的易感性增强密切相关^[13]。

2 tRNA 通过 ROS 调节细胞衰老

ROS 积累引发的氧化应激会损伤细胞的脂质、蛋白质、DNA 和细胞器,是诱发细胞衰老的关键因素之一^[14]。线粒体电子传递链特别容易受到 ROS 的攻击,这不仅导致能量代谢紊乱,还进一步加剧 ROS 的产生。此外,线粒体 DNA 由于缺乏组蛋白保护且修复能力有限,更易受到 ROS 损伤,导致基因突变和电子传递链功能失调,进而形成恶性循环。ROS 还加速端粒缩短,破坏端粒酶的活性,并直接导致 DNA 损伤,推动衰老相关的退行性变化。ROS 甚至抑制自噬,妨碍细胞清除受损线粒体和有害蛋白,进一步加重细胞衰老。

2.1 tRNA 通过修饰抑制 ROS 缓解细胞衰老

tRNA 通过多种转录后修饰来确保蛋白质合成的精准性和效率。这些修饰在应对环境压力时尤为重要。例如线粒体 tRNA 翻译优化 1 是一个从酵母到哺乳动物进化保守的蛋白质,在合成 tRNA 的特定摆动位点修饰中发挥关键作用^[15]。线粒体 tRNA 翻译优化 1 缺失会阻碍氧化磷酸化复合物的组装,导致 ROS 水平上升并加速细胞衰老^[15]。类似的,ALKB 同系物 8 修饰硒半胱氨酸 tRNA 促进抗氧化硒蛋白的特异性翻译,这些硒蛋白可降低 ROS 水平,减少 DNA 损伤,维持端粒完整性,从而防止衰老相关疾病的发生^[16]。缺乏 ALKB 同系物 8 的小鼠表现出早衰特征,如体重减轻、皮下脂肪减少和毛发脱落^[17]。此外,DNA 甲基转移酶 2 通过甲基化特定 tRNA 的反密码子环,减少 DNA 损伤和氧化应激,并延长生物体的寿命^[18]。

2.2 tRNA 通过细胞色素 C 调节细胞凋亡延缓细胞衰老 ROS 可导致细胞色素 C 从内线粒体膜上的心磷脂解离,激活细胞凋亡信号通路。细胞色素 C 释放后与凋亡肽酶激活因子 1 结合,形成凋亡小体并激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-9,引发细胞凋亡^[19]。然而,tRNA 可与细胞色素 C 结合,

阻止其与凋亡肽酶激活因子 1 结合,从而阻断凋亡信号的激活。这种作用对心肌细胞、神经元等代谢活跃的细胞尤为重要,有助于维持组织功能并抵抗衰老^[20]。

3 tRNA 通过 mTOR 通路调节细胞衰老

mTOR 是磷酸肌醇三激酶相关激酶家族中的丝氨酸/苏氨酸激酶,主要通过两种复合物发挥作用:mTORC1 和 mTORC2。mTORC1 促进蛋白质合成和合成代谢,同时抑制自噬,对雷帕霉素敏感;而 mTORC2 则涉及细胞应激反应和细胞骨架的调控。研究表明,mTOR 在衰老过程中起着关键作用。抑制 mTOR 可延长小鼠寿命而雷帕霉素能够恢复老年造血干细胞的功能。这些研究为 mTOR 作为衰老调节因子的角色提供了证据。

3.1 mTORC1 调控 tRNA 合成调节衰老 tRNA 的转录由 RNA 聚合酶 III(RNA polIII)负责,过量的 tRNA 转录与 DNA 损伤和衰老相关。转录调控因子 Maf1 和 Gaf1 是通过 mTORC1 调节 tRNA 合成的关键蛋白。Maf1 通过 mTORC1 信号通路抑制 RNAPolIII 活性,减少 tRNA 合成,从而延长寿命^[21]。研究表明,雷帕霉素能减少线虫和果蝇的 tRNA 前体合成,延长其寿命。此外,Gaf1 在氮饥饿条件下去磷酸化并转移至细胞核,直接抑制 tRNA 转录,从而延长寿命^[22]。这些机制表明,mTORC1 通过限制 tRNA 合成、保护 DNA 稳定性来调节衰老过程。

3.2 tRNA 通过 mTORC2 调节衰老 tRNA 也通过 mTORC2 影响衰老。mTORC2 在氨基酸饥饿时激活自噬,独立于 mTORC1。研究发现,mTORC2 通过蛋白激酶 Ypk1 抑制钙调神经磷酸酶,进而调节 GCN2 和自噬,促进细胞寿命延长。tRNA 过表达可能通过这些途径促进自噬,延缓衰老^[23]。综上所述,mTORC1 和 mTORC2 通过不同机制调节 tRNA 合成,影响衰老过程,揭示了 mTOR 与衰老之间的复杂关系。

4 tRNA 通过其他机制调节衰老

p53 是著名的肿瘤抑制基因,具有强大的抗衰老作用,能够防止细胞衰老^[24]。延伸因子复合物在细胞质 tRNA(如 tRNA(Lys)和 tRNA(Gln))上修饰 U34,形成 5-甲氧羰基甲基或 5-氨基甲酰甲基侧链^[25]。当延伸因子缺乏时,p53 会被激活,进而诱导祖细胞死亡并导致骨髓功能衰竭^[26]。这表明 tRNA 的修饰对衰老的调控具有重要作用。

此外,细胞外信号调节激酶(ERK)是丝裂原活化蛋白激酶家族的成员,与衰老细胞密切相关。ERK 通路诱导的衰老与 β -半乳糖苷酶活性、衰老相关异染色质焦点、DNA 损伤焦点及经典的衰老标志如 p16、p53 和 p21 相关^[27]。研究指出,ERK 信号通

过调节 Maf1 控制 tRNA 合成,从而影响细胞生长和增殖。

蛋白质合成是基础生物过程,与衰老密切相关。随着年龄增长,整体蛋白质合成水平会逐渐下降。氨酰-tRNA 合成酶的减少会加速衰老,提示蛋白质合成在衰老中的作用。tRNA 减少会导致核糖体停滞,阻碍 mRNA 翻译,引发核糖体毒性并诱发衰老相关的分泌表型。甲基转移酶 1 介导的 tRNAN7-甲基鸟嘌呤修饰失调也与衰老相关^[28]。

综上,tRNA 不仅仅是“运输者”,它们通过调节自噬、ROS 产生以及 mTOR 信号通路等多种机制在衰老调控中扮演重要角色。tRNA 调节衰老的机制极为复杂,既有潜力通过促进自噬延长寿命,也可能因过量积累引发 DNA 损伤,加速衰老过程。谨慎调节 tRNA 的水平,可能是防止因 DNA 损伤诱发衰老并减少蛋白质合成不良影响的关键。深入探讨 tRNA 在衰老中的作用机制,不仅有助于揭示生命科学中的关键问题,也为衰老相关疾病的治疗提供新方向。

【参考文献】

- [1] Collier J, Ignatova Z. tRNA therapeutics for genetic diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2024,23(2):108-125.
- [2] Shen ZJ, Postnikoff S, Tyler JK. Is Gcn4-induced autophagy the ultimate downstream mechanism by which hormesis extends yeast replicative lifespan? [J]. Curr Genet, 2019,65(3):717-720.
- [3] Hu Z, Xia B, Postnikoff SD, et al. Ssd1 and Gcn2 suppress global translation efficiency in replicatively aged yeast while their activation extends lifespan[J]. Elife, 2018,7:e35551.
- [4] Meijnikman AS, Herrema H, Scheithauer T, et al. Evaluating causality of cellular senescence in non-alcoholic fatty liver disease[J]. JHEP Rep, 2021,3(4):100301.
- [5] Dabravolski SA, Bezsonov EE, Orekhov AN. The role of mitochondria dysfunction and hepatic senescence in NAFLD development and progression[J]. Biomed Pharmacother, 2021,142:112041.
- [6] Zhu J, Cheng M, Zhao X. A tRNA-derived fragment (tRF-3001b) aggravates the development of nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting autophagy[J]. Life Sci, 2020,257:118125.
- [7] Zhang S, Li H, Zheng L, et al. Identification of functional tRNA-derived fragments in senescence-accelerated mouse prone 8 brain[J]. Aging (Albany NY), 2019,11(22):10485-10498.
- [8] Balaskas P, Green JA, Haqqi TM, et al. Small Non-Coding RNAome of Ageing Chondrocytes[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(16):5675.
- [9] Dhahbi JM, Spindler SR, Atamna H, et al. 5' tRNA halves are present as abundant complexes in serum, concentrated in blood cells, and modulated by aging and calorie restriction[J]. BMC Genomics, 2013,14:298.
- [10] Zhang Y, Cai F, Liu J, et al. Transfer RNA-derived fragments as potential exosome tRNA-derived fragment biomarkers for osteoporosis[J]. Int J Rheum Dis, 2018,21(9):1659-1669.
- [11] Huang J, Zeng F, Yi H, et al. tsRNA-3043a intensifies apoptosis and senescence of ovarian granulosa cells to drive premature ovarian failure by targeting FLT1[J]. J Mol Histol, 2024,55(6):1147-1162.
- [12] Luo X, Liu P, Ye X, et al. Curcumin improves atrial fibrillation susceptibility by regulating tsRNA expression in aging mouse atrium[J]. PeerJ, 2024,12:e17495.
- [13] Li T, Zhen H, Wu W, et al. tsRNAs; a prospective, effective therapeutic intervention for neurodegenerative diseases[J]. CNS Neurosci Ther, 2024,30(12):e70177.
- [14] Gu Y, Han J, Jiang C, et al. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging[J]. Ageing Res Rev, 2020,59:101036.
- [15] Zhang Q, He X, Yao S, et al. Ablation of Mto1 in zebrafish exhibited hypertrophic cardiomyopathy manifested by mitochondrion RNA maturation deficiency[J]. Nucleic Acids Res, 2021,49(8):4689-4704.
- [16] Monies D, Vagbo CB, Al-Owain M, et al. Recessive truncating mutations in alkbh8 cause intellectual disability and severe impairment of wobble uridine modification[J]. Am J Hum Genet, 2019,104(6):1202-1209.
- [17] Lee MY, Leonardi A, Begley TJ, et al. Loss of epitranscriptomic control of selenocysteine utilization engages senescence and mitochondrial reprogramming[J]. Redox Biol, 2020,28:101375.
- [18] Huang ZX, Li J, Xiong QP, et al. Position 34 of tRNA is a discriminative element for m5C38 modification by human DNMT2[J]. Nucleic Acids Res, 2021,49(22):13045-13061.
- [19] Elena-Real C A, Diaz-Quintana A, Gonzalez-Arzola K, et al. Cytochrome c speeds up caspase cascade activation by blocking 14-3-3epsilon-dependent Apaf-1 inhibition[J]. Cell Death Dis, 2018,9(3):365.
- [20] Hua Y, Robinson T J, Cao Y, et al. Cathepsin K knockout alleviates aging-induced cardiac dysfunction[J]. Aging Cell, 2015,14(3):345-351.
- [21] Shetty M, Noguchi C, Wilson S, et al. Maf1-dependent transcriptional regulation of tRNAs prevents genomic instability and is associated with extended lifespan[J]. Aging Cell, 2020,19(2):e13068.
- [22] Zhou Z, Sun B, Yu D, et al. Roles of tRNA metabolism in aging and lifespan[J]. Cell Death Dis, 2021,12(6):548.
- [23] Vlahakis A, Graef M, Nunnari J, et al. TOR complex 2-Ypk1 signaling is an essential positive regulator of the general amino acid control response and autophagy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014,111(29):10586-10591.
- [24] Ebert SM, Dierdorff JM, Meyerholz DK, et al. An investigation of p53 in skeletal muscle aging[J]. J Appl Physiol (1985), 2019,127(4):1075-1084.
- [25] Lin FJ, Shen L, Jang CW, et al. Ikbkap/Elp1 deficiency causes male infertility by disrupting meiotic progression[J]. PLoS Genet, 2013,9(5):e1003516.
- [26] Rosu A, El HN, Rapino F, et al. Loss of tRNA-modifying enzyme Elp3 activates a p53-dependent antitumor checkpoint in hematopoiesis[J]. J Exp Med, 2021,218(3):e20200662.
- [27] Srisanthadevan-Pirahas S, Lee J, Grewal S S. The EGF/Ras pathway controls growth in Drosophila via ribosomal RNA synthesis[J]. Dev Biol, 2018,439(1):19-29.
- [28] Fu Y, Jiang F, Zhang X, et al. Perturbation of METTL1-mediated tRNA N(7)-methylguanosine modification induces senescence and aging[J]. Nat Commun, 2024,15(1):5713.

(收稿日期:2025-03-06;修回日期:2025-06-20)

(本文编辑:侯晓林)