

文章编号:1004-7220(2023)01-0189-06

·综述·

微重力对细胞衰老影响的研究进展

吕文君, 宋关斌, 罗庆

(重庆大学 生物工程学院, 生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400044)

摘要:微重力是太空环境的典型特征。大量的太空飞行以及地基模拟实验显示,在微重力/模拟微重力效应刺激下细胞展现出细胞增殖减少和细胞周期停滞等衰老的典型生物学特征,但微重力/模拟微重力效应影响细胞衰老的分子机制尚不十分清楚。加深对微重力环境影响细胞衰老机制的认识有助于探索太空微重力环境下的抗衰老策略和靶向干预手段。近年来,国内外学者在微重力/模拟微重力效应对细胞衰老的影响和相关机制方面开展了较多的研究探索,本文就相关研究进展进行综述。

关键词:微重力; 模拟微重力效应; 细胞衰老; 信号通路

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.01.028

Research Progress of the Effect of Microgravity on Cellular Senescence

LÜ Wenjun, SONG Guanbin, LUO Qing

(Key Laboratory of Biorheological Science and Technology, Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract: Microgravity is a typical feature of the space. A large number of space flights and foundation simulation experiments have shown that cells show typical biological characteristics of aging, such as reduced cell proliferation and cell cycle arrest under microgravity or simulated microgravity. However, the molecular mechanism by which microgravity or simulated microgravity affects cellular senescence is not well understood. Understanding the mechanism controlling cellular senescence induced by microgravity environment is helpful for exploring anti-aging strategies and targeted interventions in space. In recent years, domestic and foreign scholars have carried out a number of researches and explorations on the effect of microgravity and simulated microgravity on cellular senescence as well as the related mechanisms. In this review, the latest research progress of this filed was summarized.

Key words: microgravity; simulated microgravity effect; cellular senescence; signaling pathways

微重力是太空环境的典型特征,重力场强度只有约地球表面的百万分之一。人体的器官、组织和

细胞都在地球重力场中得以演化并赖以存活,一旦失去正常的重力场,生物体的器官、组织和细胞就

收稿日期:2021-12-31; 修回日期:2022-02-09

基金项目:中国载人航天工程国际合作项目,重庆市自然科学基金项目(estc2020jcyj-msxmX0539),中央高校基本科研业务费项目(2020CDJ-LHZZ-028),重庆市教育委员会干细胞生物力学研究生导师团队项目(ydstd1823)

通信作者:罗庆,副教授,硕士生导师,E-mail: qing.luo@cqu.edu.cn

将失去原有的代谢平衡,导致一系列加速衰老的生理变化,主要包括心血管失调、骨密度降低和肌肉萎缩等,这些变化是影响细胞衰老的重要因素^[1-3]。

细胞衰老指的是随着时间的推移或面临外界应激压力时,细胞的正常生理功能和增殖能力逐渐地衰退,从而发生细胞周期停滞的过程,通常展现为β-半乳糖苷酶活性上调、细胞核增大、代谢活性降低、炎症因子表达上调和衰老标志蛋白表达上调等。衰老细胞在组织中积累,产生促炎分子,导致组织修复能力的下降,从而诱发各种与衰老有关的疾病如血管肌肉萎缩、退行性关节炎骨质疏松和神经退行性疾病阿尔茨海默病等^[4]。近年来,随着人类对宇宙探索的不断深入,微重力环境下的细胞衰老现象越来越引起重视,国内外学者在此领域展开了较多的研究和探讨。因此,本文针对微重力/模拟微重力效应对细胞衰老的影响和相关机制的研究进展进行综述。

表 1 模拟微重力效应对细胞衰老的影响

Tab. 1 Effects of simulated microgravity on cellular senescence

细胞种类	方法	重力	响应时间/h	细胞的衰老表现
人脐静脉内皮细胞 ^[11]	旋转壁式生物反应器	10 ⁻²	96	衰老相关白介素基因表达下调
人红细胞 ^[15]	随机回转器	10 ⁻³	48	氧化应激上调,细胞膜粗糙程度增加
人椎间盘细胞 ^[16]	随机回转器	10 ⁻³	72	β-半乳糖苷酶活性上调,炎症因子表达上调
人睾丸精原细胞 ^[17]	随机回转器	10 ⁻³	24	氧化应激机制被激活,线粒体自噬增加
人骨骼肌成肌细胞 ^[18]	微小重力环境细胞培养装置	10 ⁻³	144	β-半乳糖苷酶活性上调,细胞核增大
大鼠嗜铬瘤细胞 ^[19]	旋转壁式生物反应器	10 ⁻²	24	氧化应激机制被激活,p53 和 p16 衰老通路被激活

已有大量研究证明微重力影响细胞衰老,不同组织细胞对微重力的响应及响应时间不同。在上皮组织方面,Kapitonova 等^[10]报道在太空飞行结束后,人大血管内皮细胞细胞膜通透性增加,代谢及细胞增殖活力降低,表明细胞发生衰老。Carlsson 等^[11]研究发现,模拟微重力效应可逆地刺激人脐静脉内皮细胞的生长,下调衰老相关的白细胞介素的表达。在结缔组织方面,Semov 等^[12]研究发现,太空飞行后人成纤维细胞 WI-38 细胞中促进骨骼和肌肉衰老的炎症因子相关基因表达上调。Liu 等^[13]进一步研究发现,WI-38 细胞在历经太空飞行后,氧化应激信号上调,同时促凋亡和促过早性衰老的信号也出现上调,表明细胞发生衰老。Lewis 等^[14]研究发现,太空飞行导致人急性白血病 T 细胞相对常重力环境下的细胞中,调控生长、细胞周期、新陈代谢和凋亡等的基因差异表达,其中细胞周期停滞相

1 微重力/模拟微重力效应对细胞衰老的影响

微重力是太空环境所特有的,也是太空飞行影响细胞的主要因素,一般只能通过太空飞行来获得,包括国际空间站以及通信/导航卫星等,其重力为 10⁻⁶~10⁻⁴^[5-6]。由于太空飞行机会难得,为了有更多机会研究微重力对细胞的影响,国内外学者研发了多种地基模拟微重力效应的方法^[7-9]。在细胞水平的实验研究方面,应用最广泛的是旋转培养器法,以旋转壁式生物反应器 (rotating wall vessel, RWV)、随机回转器 (random positioning system, RPM) 和微小重力环境细胞培养装置 Zeromo 为代表,其所获重力约为 10⁻³~10⁻²。在地基条件下研究模拟微重力效应对细胞衰老的影响,所用的装置和细胞响应微重力条件表现出衰老的时间如表 1 所示。

关蛋白表达变化最为显著,表明太空微重力造成细胞周期停滞并导致细胞衰老。Dinarelli 等^[15]研究发现,在模拟微重力效应条件下人红细胞溶解速率和氧化应激状态上升,ATP 产量下降并伴随细胞膜粗糙程度的加剧,说明模拟微重力效应在一定程度上促进人红细胞的衰老。Franco 等^[16]研究发现,模拟微重力效应抑制人椎间盘细胞的增殖和细胞周期进程,造成细胞衰老。Morabito 等^[17]研究发现,人睾丸精原细胞在模拟微重力效应刺激下氧化应激机制和线粒体自噬被激活,细胞增殖活力降低和细胞周期停滞促进了细胞衰老。在肌肉组织方面,Hironobu 等^[18]研究发现,在模拟微重力效应条件下培养的人骨骼肌成肌细胞中,与衰老相关的β-半乳糖苷酶的表达显著增强,细胞核增大,细胞增殖显著减少,表明模拟微重力效应加速了人骨骼肌成肌细胞的老化。在神经组织方面,Wang 等^[19]采用旋

转式细胞培养系统研究发现,在模拟微重力效应刺激下,大鼠嗜铬瘤细胞上调衰老相关蛋白 p53 和 p16 的表达,活性氧和抗氧化酶,如谷胱甘肽抗氧化酶和过氧化氢酶等的活性也显著上调,细胞周期停滞,表明暴露于模拟微重力效应可以诱导细胞衰老。

以上结果表明,微重力/模拟微重力效应在重力 $10^{-6} \sim 10^{-2}$ 范围内诱导细胞衰老,不同细胞响应微重力的时间长短不同,但均表现出氧化应激机制激活和细胞周期停滞等特征。其中多项研究提示,微重力/模拟微重力效应引起的细胞衰老加剧可能与氧化应激机制失调有关,这有利于进一步阐释微重力/模拟微重力效应促进细胞衰老的发生机制。

2 微重力/模拟微重力效应对细胞衰老相关信号通路的影响

2.1 p16/pRB 信号通路

p16/pRB 信号通路的活化介导了大多数细胞的衰老。P16 可与 CDK4/6 结合并阻止肿瘤抑制因子 Rb (retinoblastoma) 的磷酸化及下游转录因子 E2F 的激活,从而将细胞周期阻滞在 G1/S 期^[20]。P16 蛋白的大量表达能够导致 ROS (Reactive oxygen species, ROS) 的积聚和蛋白激酶 PKC δ (protein kinase C δ) 的激活,而 PKC δ 的激活又可以反过来促进 ROS 的产生,从而促进细胞衰老^[21-22]。

研究表明,p16 的缺失可以抑制成骨细胞的衰老,说明 p16/pRB 信号通路与细胞衰老密切相关^[23]。研究同样发现,微重力环境加速细胞衰老,衰老标志物 p16 蛋白表达显著增高,如旋转模拟微重力效应实验发现,在模拟微重力效应刺激下大鼠嗜铬瘤细胞增殖活力降低,细胞周期发生停滞,p16 蛋白表达显著上调,激活 p16/pRB 信号通路。Morabito 等^[17]研究发现,在模拟微重力条件下,p16 蛋白表达上调促进人睾丸精原细胞的衰老。因此,p16/pRB 信号通路在微重力诱导细胞衰老中发挥了重要作用。

2.2 p53/p21 信号通路

P53 诱导细胞衰老主要通过转录水平上激活下游细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 以及转录因子 E2F7 来诱导细胞衰老。p21 通过抑制细胞周期蛋白来抑制 Rb 和 E2F7 的磷酸化过程,进而诱

导细胞生长停滞,而 p21 又可以通过抑制 Rb 的磷酸化这一过程参与 p16 调控的细胞衰老^[24-26]。

过氧化氢诱导衰老的乳腺癌细胞显著增强 β -半乳糖苷酶的活性并上调 p53 和 p21 的表达,证明细胞衰老激活 p53/p21 信号通路。Wang 等^[19]研究发现,大鼠嗜铬瘤细胞在模拟微重力刺激下 β -半乳糖苷酶活性上调,细胞周期停滞,p53 蛋白表达显著上调。一项对空间站机组人员淋巴细胞的研究也发现,p53 表达显著上调^[27]。还有研究报道,太空飞行和模拟微重力效应条件下均会激活 p53/p21 信号通路,并影响巨噬细胞的增殖和分化^[28]。因此,p53/p21 信号通路与微重力影响细胞衰老密切相关,调节细胞衰老。

2.3 氧化应激信号通路

细胞衰老可由多种因素引起,包括 DNA 损伤、癌基因激活和氧化应激等^[29]。目前大部分的研究数据都将微重力/模拟微重力效应影响细胞衰老的机制指向氧化应激。氧化应激是指体内氧化和抗氧化失衡的一种状态,倾向于氧化状态,并被认为是导致衰老和疾病的一个重要因素^[30-31]。

ROS 可以攻击如 DNA、蛋白质和膜脂等细胞成分,造成 DNA 和脂质的氧化损伤^[32]。研究人员对从空间站回来的宇航员脂质和 DNA 氧化损伤标志物进行评估,发现红细胞膜脂质氧化增加,血液抗氧化剂如超氧化物歧化酶减少,说明太空飞行使宇航员面临更高的氧化应激和炎症损伤风险^[33-34]。

在常重力情况下,已有大量研究证实氧化应激与细胞衰老的关系。例如:H₂O₂ 诱导乳腺癌细胞衰老可以显著增强 β -半乳糖苷酶的活性,并上调 p53 和 p21 的表达^[35]。还有研究证明,p16 缺失抑制了成骨细胞的氧化应激和衰老,细胞活性氧水平和 p21 蛋白表达水平显著降低,表明 p53/p21 以及 p16/pRB 信号通路在氧化应激诱导细胞衰老中发挥了重要作用^[36]。细胞在太空微重力以及地面模拟微重力效应刺激下,氧化和抗氧化的平衡被打破,ROS 表达量上调,造成 DNA 以及膜脂质等的氧化损伤,从而诱导细胞衰老。Liu 等^[13]在微重力环境下培养人成纤维细胞,发现微重力诱导氧化应激和 DNA 损伤修复应激信号上调,细胞周期停滞,提示氧化应激参与微重力诱导细胞衰老。Dinarelli 等^[15]在模拟微重力效应环境下培养人红细胞,结果

发现,活性氧表达量上调以及细胞膜损伤加剧。Morabito 等^[17]和 Wang 等^[19]的研究也发现,模拟微重力效应诱导细胞活性氧和抗氧化酶以及 p53 和 p16 的上调,说明微重力可以通过氧化应激机制激活 p53/p21 以及 p16/pRB 两条信号通路促进细胞衰老。

2.4 细胞骨架相关信号通路

细胞骨架是指真核细胞中由肌动蛋白微丝、微管和中间丝所构成的蛋白纤维网架结构,在维持细胞形态、承受外力、保持细胞内部结构的有序性方面起重要作用,而且还参与许多重要的生命活动^[37]。大量实验证据表明,细胞骨架损伤与细胞和机体衰老的过程有关,细胞衰老可以通过下调肌动蛋白和微管蛋白等的表达从而破坏细胞骨架的完整性和功能^[38]。此外,细胞骨架的重塑导致细胞 G1 期阻滞,这与细胞周期蛋白表达和细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK 的激活有关,从而促进细胞衰老^[39]。

Janmaleki 等^[40]研究发现,在模拟微重力效应刺激下内皮细胞下调肌动蛋白如 β -肌动蛋白的表达,肌动蛋白丝和微管发生重塑。进一步研究发现,模拟微重力效应通过下调细胞周期相关蛋白 CDK4 和 CDK6 以及细胞骨架蛋白 α -微管蛋白和 β -肌动蛋白引起细胞周期停滞和细胞骨架重塑^[41-42]。Semov 等^[12]和 Lewis 等^[14]在太空微重力环境下分别培养人成纤维细胞和人急性白血病 T 细胞,都观察到细胞衰老的同时肌动蛋白表达的下调和细胞骨架的重塑。Carlsson 等^[11]在模拟微重力效应下培养人脐静脉内皮细胞,结果发现,肌动蛋白表达下调、细胞骨架重塑以及细胞增殖活性降低。Hironobu 等^[18]进一步研究发现,在模拟微重力效应环境下培养的人骨骼肌成肌细胞的细胞骨架重塑,并且细胞增殖显著减少,表明细胞发生衰老。研究发现,微重力环境下人大血管内皮细胞衰老时伴随着细胞骨架重塑^[10]。模拟微重力效应诱导细胞衰老时,细胞骨架发生重塑及活性氧表达量上调^[15,17]。

在常重力环境,细胞衰老与细胞骨架的联系。Kasper 等^[43]在研究来自年轻和年老 SD 大鼠的骨髓间充质干细胞的功能和蛋白质组学变化时,观察到随着年龄的增长,干细胞中细胞骨架重塑率下降。Araki 等^[44]研究发现, p53 可以调节细胞骨架重塑并抑制细胞的增殖和迁移。Páez 等^[45]进一步

研究发现,在衰老的人牙龈成纤维细胞中,细胞骨架发生重塑并伴随 p16 和 p21 表达上调。有研究证实,氧化应激可以通过活性氧攻击肌动蛋白从而导致细胞骨架重塑^[46]。

综上所述,微重力/模拟微重力效应可以通过影响氧化应激和细胞骨架重塑来激活 p53/p21 以及 p16/pRB 两条信号通路,促进细胞衰老(见图 1)。但是,微重力/模拟微重力效应影响细胞衰老的调控机制十分复杂, p53/p21 和 p16/pRB 两条通路的上下游调控网络也不明确,相关机制仍待进一步深入研究。

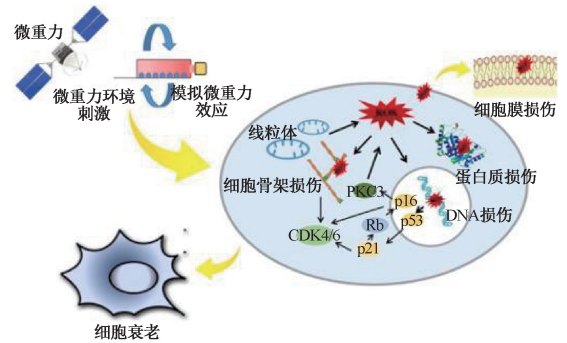


图 1 微重力/模拟微重力效应调控细胞衰老的分子机制

Fig. 1 Molecular mechanisms by which microgravity/simulated microgravity regulates cellular senescence

3 结论与展望

虽然宇宙飞船有效阻挡了温度和辐射等极端环境,但是失重状态却难以改变,其中失重导致的衰老受到广泛关注。在过去十几年里,航天医学专家不断追寻微重力诱导细胞衰老的分子机制,从临床、动物和细胞 3 个方面结合分析来寻求空间细胞衰老的原因和解决方法。微重力引起的细胞衰老与氧化应激和细胞骨架重塑密不可分,并且涉及 p53/p21 以及 p16/pRB 两条信号通路。但由于空间环境的多样性和细胞衰老的复杂性,失重性细胞衰老还需要科研人员研发出成本更低、占地更小、更利于三维空间模拟并且更加贴合空间飞行状态的地面模拟装置,并进行深入探索,以保障宇航员的身体健康。

参考文献:

- [1] BLABER E, SATO K, ALMEIDA EA. Stem cell health and

- tissue regeneration in microgravity [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23 (Suppl 1): 73-78.
- [2] DEMONTIS GC, GERMANI MM, CAIANI EG, *et al.* Human pathophysiological adaptations to the space environment [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1-17.
- [3] 张晨, 吕东媛, 孙树津, 等. 地基微重力效应模拟影响骨髓间充质干细胞生物学行为及其调控机理研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2014, 29(3): 285-291.
ZHANG C, LV DY, SUN SJ, *et al.* Impacts of ground-based microgravity simulation on biological responses of bone marrow mesenchymal stem cells and its underlying mechanisms: A mini-review [J]. *J Med Biomech*, 2014, 29(3): 285-291.
- [4] CALCINOTTO A, KOHLI J, ZAGATO E, *et al.* Cellular senescence: Aging, cancer, and injury [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2): 1047-1078.
- [5] AMSELEM S. Remote controlled autonomous microgravity lab platforms for drug research in space [J]. *Pharm Res*, 2019, 36(12): 183.
- [6] 龙勉. 如何在地球表面模拟空间微重力环境或效应: 从空间细胞生长对微重力响应对谈 [J]. *科学通报*, 2014, 59(20): 2004-2015.
- [7] 齐乃明, 张文辉, 高九州, 等. 空间微重力环境地面模拟实验方法综述 [J]. *航天控制*, 2011, 29(3): 95-100.
- [8] ZHANG C, LI L, CHEN J, *et al.* Behavior of stem cells under outer-space microgravity and ground-based microgravity simulation [J]. *Cell Biol Int*, 2015, 39(6): 647-656.
- [9] 张文辉. 漂浮基空间机械臂的三维微重力环境模拟方法探讨 [J]. *空军工程大学学报(自然科学版)*, 2014, 15(2): 86-90.
- [10] KAPITONOVA MY, MUID S, FROEMMING GRA, *et al.* Real space flight travel is associated with ultrastructural changes, cytoskeletal disruption and premature senescence of HUVEC [J]. *Malays J Pathol*, 2012, 34(2): 103-113.
- [11] CARLSSON SI, BERTILACCIO MT, BALLABIO E, *et al.* Endothelial stress by gravitational unloading: effects on cell growth and cytoskeletal organization [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1642(3): 173-179.
- [12] SEMOV A, SEMOVA N, LACELLE C, *et al.* Alterations in TNF- and IL-related gene expression in space-flown WI38 human fibroblasts [J]. *FASEB J*, 2002, 16(8): 899-901.
- [13] LIU Y, WANG E. Transcriptional analysis of normal human fibroblast responses to microgravity stress [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2008, 6(1): 29-41.
- [14] LEWIS ML, CUBANO LA, ZHAO B, *et al.* cDNA microarray reveals altered cytoskeletal gene expression in space-flown leukemic T lymphocytes (Jurkat) [J]. *FASEB J*, 2001, 15(10): 1783-1785.
- [15] DINARELLI S, LONGO G, DIETLER G, *et al.* Erythrocyte's aging in microgravity highlights how environmental stimuli shape metabolism and morphology [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5277.
- [16] FRANCO-OBREGÓN A, CAMBRIA E, GREUTERT H, *et al.* TRPC6 in simulated microgravity of intervertebral disc cells [J]. *Eur Spine J*, 2018, 27(10): 2621-2630.
- [17] MORABITO C, GUARNIERI S, CATIZONE A, *et al.* Transient increases in intracellular calcium and reactive oxygen species levels in TCam-2 cells exposed to microgravity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15648.
- [18] TAKAHASHI H, NAKAMURA A, SHIMIZU T. Simulated microgravity accelerates aging of human skeletal muscle myoblasts at the single cell level [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 578: 115-121.
- [19] WANG J, ZHANG J, BAI S, *et al.* Simulated microgravity promotes cellular senescence via oxidant stress in rat PC12 cells [J]. *Neurochem Int*, 2009, 55(7): 710-716.
- [20] SHELDON LA. Inhibition of E2F1 activity and cell cycle progression by arsenic via retinoblastoma protein [J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(21): 2058-2072.
- [21] AKIKO T, NAKO O, KIMI Y, *et al.* Mitogenic signalling and the p16INK4a-Rb pathway cooperate to enforce irreversible cellular senescence [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(11): 1291-1297.
- [22] MCHUGH D, GIL J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(1): 65-77.
- [23] LI Y, CAO L, LI J, *et al.* Influence of microgravity-induced intervertebral disc degeneration of rats on expression levels of p53/p16 and proinflammatory factors [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(2): 1367-1373.
- [24] JOHMURA Y, NAKANISHI M. Multiple facets of p53 in senescence induction and maintenance [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(11): 1550-1555.
- [25] LAZZERINI DE, ATTWOOLL C, PASINI D, *et al.* Deregulated E2F activity induces hyperplasia and senescence-like features in the mouse pituitary gland [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(7): 2660-2672.
- [26] RAYESS H, WANG MB, SRIVATSAN ES. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16 [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(8): 1715-1725.
- [27] BATTISTA N, MELONI MA, BARI M, *et al.* 5-Lipoxygenase-dependent apoptosis of human lymphocytes in the International Space Station: Data from the ROALD experiment [J]. *FASEB J*, 2012, 26(5): 1791-1798.
- [28] SHI L, TIAN H, WANG P, *et al.* Spaceflight and simulated microgravity suppresses macrophage development via

- altered RAS/ERK/NF κ B and metabolic pathways [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(6): 1489-1502.
- [29] TOH WS, BRITTBURG M, FARR J, *et al.* Cellular senescence in aging and osteoarthritis [J]. *Acta Orthop*, 2016, 87(363): 6-14.
- [30] CHAINY GBN, SAHOO DK. Hormones and oxidative stress: An overview [J]. *Free Radic Res*, 2020, 54(1): 1-26.
- [31] ANDREYEV AY, KUSHNAREVA YE, STARKOV AA. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species [J]. *Biochemistry*, 2005, 70(2): 200-214.
- [32] ROY J, GALANO JM, DURAND T, *et al.* Physiological role of reactive oxygen species as promoters of natural defenses [J]. *FASEB J*, 2017, 31(9): 3729-3745.
- [33] GÓMEZ X, SANON S, ZAMBRANO K, *et al.* Key points for the development of antioxidant cocktails to prevent cellular stress and damage caused by reactive oxygen species (ROS) during manned space missions [J]. *NPJ Microgravity*, 2021, 7(1): 35.
- [34] LI M, GONON G, BUONANNO M, *et al.* Health risks of space exploration: Targeted and nontargeted oxidative injury by high-charge and high-energy particles [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(9): 1501-1523.
- [35] ZHONG G, QIN S, TOWNSEND D, *et al.* Oxidative stress induces senescence in breast cancer stem cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(4): 1204-1209.
- [36] LI J, KARIM MA, CHE H, *et al.* Deletion of p16 prevents estrogen deficiency-induced osteoporosis by inhibiting oxidative stress and osteocyte senescence [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(2): 672-683.
- [37] KOUNAKIS K, TAVERNARAKIS N. The cytoskeleton as a modulator of aging and neurodegeneration [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1178: 227-245.
- [38] ELISABETH D, KERSTIN B, NIELS R, *et al.* Differential expression of GAPDH and beta3-actin in growing collateral arteries [J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 236(1-2): 139-146.
- [39] RESHETNIKOVA G, BARKAN R, POPOV B, *et al.* Disruption of the actin cytoskeleton leads to inhibition of mitogen-induced cyclin E expression, Cdk2 phosphorylation, and nuclear accumulation of the retinoblastoma protein-related p107 protein [J]. *Exp Cell Res*, 2000, 259(1): 35-53.
- [40] JANMALEKI M, PACHENARI M, SEYEDPOUR SM, *et al.* Impact of simulated microgravity on cytoskeleton and viscoelastic properties of endothelial cell [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32418.
- [41] HO CNQ, TRAN MT, DOAN CC, *et al.* Simulated microgravity inhibits the proliferation of Chang liver cells by attenuation of the major cell cycle regulators and cytoskeletal proteins [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4550.
- [42] QUYNH CHN, NGHIA SH, CHINH CD, *et al.* Simulated microgravity reduces proliferation and reorganizes the cytoskeleton of human umbilical cord mesenchymal stem cells [J]. *Physiol Res*, 2020, 69(5): 897-906.
- [43] KASPER G, MAO L, GEISSLER S, *et al.* Insights into mesenchymal stem cell aging: Involvement of antioxidant defense and actin cytoskeleton [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(6): 1288-1297.
- [44] ARAKI K, EBATA T, GUO AK, *et al.* p53 regulates cytoskeleton remodeling to suppress tumor progression [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(21): 4077-4094.
- [45] PÁEZ J, HERNÁNDEZ R, ESPINOZA J, *et al.* Uncoupled inflammatory, proliferative, and cytoskeletal responses in senescent human gingival fibroblasts [J]. *J Periodontal Res*, 2020, 55(3): 432-440.
- [46] ZHENG W, WANG B, SI M, *et al.* Zearalenone altered the cytoskeletal structure via ER stress-autophagy-oxidative stress pathway in mouse TM4 Sertoli cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3320.